

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1909

THÈSE

N°

361

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 15 Juillet 1909, à 1 heure

PAR

M. GASTAL

Des Purgatifs Organiques

(Série Anthracénique, Cascarine en particulier)

en Thérapeutique

Président : M. DEBOVE, professeur.

<i>Juges</i>	{	MM. A. ROBIN	}	professeurs.
		Gilbert BALLET		
		RICHAUD, agrégé.		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement Médical.

PARIS

H. CHACORNAC et M. DOUTAUT, ÉDITEURS

9, Rue de l'Éperon, 9

1909

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ANNÉE 1909

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 15 Juillet 1909, à 1 heure

PAR

M. GASTAL

Des Purgatifs Organiques

(Série Anthracénique, Cascarine en particulier)

en Thérapeutique

Président : M. DEBOVE, professeur.

Juges { MM. A. ROBIN
Gilbert BALLET } professeurs.
RICHAUD, agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement Médical.

PARIS

H. CHACORNAC et M. DOUTAUT, ÉDITEURS

9, Rue de l'Éperon, 9

1909



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	Professeurs	M. LANDOUZY
Anatomie.....		MM.
Physiologie.....		NICOLAS
Physique médicale.....		CH. RICHET
Chimie organique et chimie générale.....		GARIEL
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		GAUTIER
Pathologie et Thérapeutique générales.....		BLANCHARD
Pathologie médicale.....		BOUCHARD
		BRISSAUD
		DEJERINE
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....		PIERRE MARIE
Histologie.....		PRENANT
Opérations et appareils.....		HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale.....		POUCHET
Thérapeutique.....		GILBERT
Hygiène.....		CHANTEMESSE
Médecine légale.....		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée.....		ROGER
		HAYEM
Clinique médicale.....		DIEULAFOY
		DEBOVE
		LANDOUZY
Maladies des enfants.....		HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		GILBERT BALLEET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND
		PIERRE DELBET
Clinique chirurgicale.....		QUENU
		RECLUS
		SEGOND
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....		ALBARRAN
		PINARD
Clinique d'accouchement.....		BAR
		RIBEMONT-DES-
		SAIGNES
Clinique gynécologique.....		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.....		A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
AUVRAY.	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BALTHAZARD	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BRANCA	DUVAL PIERRE	LENORMANT	PROUST
BESANCON FERN.	GOSSET	LÉPER	RENON
BRINDEAU	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BROCA ANDRÉ	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
BRUMPT	JEANSELME	MARION	SICARD
CARNOT	JOUSSET ANDRÉ	MORESTIN	ZIMMERN
CASTAIGNE	LABBÉ MARCEL	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	
CUNÉO	LAUNOIS	NOBECOURT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine

Professeur de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

INTRODUCTION

La science fait aujourd'hui des progrès de plus en plus rapides en raison du nombre toujours croissant des travailleurs et de la certitude des méthodes acquises par les découvertes qui se succèdent depuis un demi-siècle. L'évolution de nos connaissances actuelles dans l'art de soigner a fait subir à la thérapeutique une véritable révolution. Que reste-t-il, en effet, des moyens curatifs de l'ancienne médecine ? Peu ou prou. A l'antique saignée, au vénérable cataplasme, à la révulsion, à la thérapeutique par les simples, à toutes les drogues de l'ancienne pharmacopée d'autrefois, ont succédé triomphants, les sérums, les ferments, l'opothérapie, les agents physiques, la psychothérapie, etc., etc., sans compter le nombre invraisemblable de produits issus de toutes pièces de la cornue des chimistes.

Au milieu de ces ruines, seule ou à peu près, demeure la purgation. Mais voici que devant elle se dressent des ennemis acharnés, irréductibles, qui, de toute la puissance de leur autorité, essayent de renverser le « colosse », idole de

toutes les générations de médecins ; et, dans un ouvrage récent, M. BURLUREAU a été jusqu'à dénoncer la purgation comme un danger social. « Oui, dit-il, l'emploi de la purgation, tel que l'on a coutume à l'entendre et à le pratiquer, est un danger bien réel. J'ai pensé que le moment était venu de mettre en garde contre ce que je tiens vraiment pour un « danger social » ; et j'ai la conviction d'accomplir un devoir en le dénonçant.

Je crois être désormais en état d'affirmer cette inutilité et ces dangers d'une façon formelle, en me fondant sur une théorie générale de la constipation. Ce qui n'était d'abord pour moi qu'une hypothèse d'ailleurs infiniment probable, s'est changé en certitude, et, après avoir abondamment constaté le mauvais effet qu'avait souvent la purgation, j'en ai encore découvert à présent le comment et le pourquoi. J'ai compris que — sauf dans certains cas que la science de l'avenir aura à déterminer — la purgation était inutile, parce que la constipation qu'elle prétendait guérir n'était pas une maladie spéciale et pouvant être guérie isolément, mais n'était que l'un des symptômes d'un état morbide de l'organisme entier ; et j'ai compris que la purgation risquait d'être dangereuse parce que l'état morbide susdit étant dû à un trouble du système nerveux, elle risquait d'aggraver encore ce trouble par le choc, la secousse violente qu'elle produisait.

Dans l'immense majorité des cas, si l'on a coutume d'en faire usage, la purgation est inutile. Ni pour guérir la constipation, ni pour apaiser les souffrances des constipés ni

non plus pour produire une dépuration, les procédés d'évacuation artificielle n'offrent aucun des avantages qu'une tradition séculaire se plaît à leur attribuer. Que l'on évite seulement de se purger ou de purger les autres, dans une des innombrables circonstances où l'on se croyait jusqu'ici tenu de le faire, et l'on verra que le bon effet assigné d'ordinaire à la purgation se produira sans elle.

Le seul fait que les purgations sont inutiles suffirait déjà pour en affirmer le danger. Le danger des purgations et de leurs succédanés, et la manière constante dont ce danger est en proportion tout ensemble avec le plus ou moins d'énergie évacuatrice de l'agent et avec le plus ou moins de vulnérabilité du sujet, tout cela apparaît évident et s'explique le plus naturellement du monde, si l'on veut bien songer que toutes les interventions purgatives sont autant de chocs portant sur l'intestin, c'est-à-dire sur un organe des plus sensibles et impressionnables, sur un organe qui présente une surface énorme et qui, sans aucun doute, est le point de départ d'innombrables réflexes.

« En attendant que la science de l'avenir nous ait nettement indiqué les quelques applications possibles de la purgation, je suis certain que les malades et leurs médecins feraient sagement de suspendre tout à fait l'emploi d'une pratique presque toujours inutile et trop souvent funeste. Pour ma part, du moins, je n'ai pu me résigner plus longtemps à assister au spectacle de la continuation d'une erreur aussi fâcheuse, sans pousser un cri d'alarme : et c'est vraiment avec la conscience de remplir un devoir

que j'ai essayé de dénoncer le danger social des évacuations provoquées (Burlureau). »

Entre Fonssagrives, qui faisait de la médication purgative une sorte de panacée, et Burlureau qui lui dénie toute vertu, il y a place pour une opinion moyenne. Ici, comme ailleurs, recherchons et dégageons ses indications par l'examen subjectif et objectif, modérons l'abus de l'emploi, mais sans tomber dans celui de l'abstention et de l'encouragement au conservatisme fécal, ne traitons pas de préjugé le désir, qui ne doit pas être l'obsession intestinale (Duclos), d'avoir un évier non obstrué (Chalmet).

Parmi les malades, il y a des coprophiles-purgophobes et des coprophobes-purgophiles, beaucoup plus des premiers que des seconds. Ne nous séparons pas, comme eux, nous, médecins, en deux camps où les uns trouveront chimériques les craintes des autres. Il n'y a pas déjà tant de vérités indiscutables en médecine, qu'on ne puisse, au nom de la science, peut-être aussi par une secrète horreur de la banalité, combattre une vérité de bon sens et la première de nos libertés, celle dont « notre âme immortelle a besoin pour penser » et qui n'existe plus quand nous pensons trop.

1^o Il y a des *contre-indications formelles* à l'emploi de tout purgatif (1) ;

a) L'existence d'une constipation survenue dans des

(1) Dans une clinique récente, faite à l'hôpital Lariboisière, M. Legendre a parfaitement mis au point la question des purgatifs, marquant de façon précise les indications et contre-indications de cette médication.

conditions qui permettent de soupçonner une obstruction ou occlusion intestinale ;

b) Une localisation douloureuse dans la fosse iliaque droite faisant craindre une appendicite, à plus forte raison en cas d'appendicite confirmée ;

c) L'existence d'une péritonite aiguë, même localisée, d'une pelvi-péritonite à point de départ utéro-annexiel ; l'excitation du péristaltisme intestinal peut, en effet, disséminer les microbes dans la cavité péritonéale ;

d) Quand il y a lieu de supposer une ulcération gastrique ou intestinale ;

e) Dans les états cholériformes et dans le choléra, les purgatifs ne font que hâter le collapsus ;

f) L'embarras gastrique qui existe si souvent au début des fièvres éruptives et de l'influenza ; purgation suivie d'une diarrhée rebelle et épuisante ;

g) Au cours d'une fièvre typhoïde, s'il y a diarrhée profuse, ballonnement excessif, douleurs abdominales, à plus forte raison hémorragie intestinale, menace de péritonite.

Sans proscrire l'usage du purgatif dans la grossesse, il ne faut l'employer qu'avec prudence, ainsi que pendant les règles.

Mais la constipation après l'accouchement doit être combattue. Aux chirurgiens de décider si un purgatif peut être avantageux avant ou après certaines opérations.

2° Il y a des états pathologiques dans lesquels les purgatifs sont souvent inutiles ; tel l'embarras gastrique commun, sauf quand il a pour cause une intoxication alimen-

taire massive, et s'il n'y a pas eu d'évacuation spontanée, suffisante, il est alors plus sage de hâter, par un purgatif, l'expulsion des résidus toxiques et des selles putrides.

3^o Il y a des maladies dans lesquelles les *purgatifs sont utiles* à certains moments, *nuisibles* dans d'autres : ce sont les entérites et les colites, en y comprenant la dysenterie et l'entéropathie saturnine.

Il faut saisir l'indication et choisir le purgatif convenable.

4^o Enfin, il y a de nombreuses *circonstances où la médication purgative rend de grands services* : affections du foie, néphrites, cardiopathies, affections cérébrales.

Quant à la constipation habituelle des dyspeptiques, des ptosiques, des névropathes, l'usage habituel des purgatifs est le plus mauvais moyen de la combattre ; tous nos efforts doivent tendre à lui opposer l'ensemble des préceptes d'hygiène alimentaire en général, et l'association des agents physiques. Mais il faut aussi reconnaître que dans la pratique courante, la plupart des constipés chroniques ne peuvent, pour des raisons diverses et d'ordre social (absence de temps, défaut d'argent, habitation hors des villes où on ne peut utiliser les agents physiques), bénéficier de cette cure rationnelle et sont obligés de se rabattre sur les laxatifs.

Réduite aux seules indications rationnelles et débarrassée d'abus incontestables, la médication purgative est encore indispensable dans certains cas et utile dans beaucoup d'autres. Tout médecin doit donc en connaître à fond

les ressources, s'il veut l'appliquer judicieusement. C'est une affirmation qu'il n'est peut-être pas inutile de faire à notre époque de criticisme, où sont remises en question — et non sans raison — les traditions thérapeutiques même millénaires.

*
* *

Le rôle que les théories contemporaines font jouer à l'antiseptie intestinale a montré sous son véritable jour l'utilité des purgatifs et si, à notre époque, il y a un regret à exprimer, c'est de voir employer chaque jour contre la constipation habituelle chronique des produits dont on ignore la composition et qui, loin de guérir, aggravent l'affection.

En effet, alors que jusqu'à ces dernières années on s'était adressé à peu près exclusivement aux purgatifs végétaux, nettement définis, pour traiter la constipation chronique, subitement est sortie des cornues des chimistes, et pour le plus grand bien de ceux qui les fabriquent, une nouvelle catégorie de purgatifs, les purgatifs synthétiques. Ils seraient une sorte de transition, de filiation avec les purgatifs minéraux et les purgatifs végétaux, et leur action restreinte serait exclusivement eccoprolique.

Le premier en date des purgatifs synthétiques est le diacétate d'anthrapurpurine.

Récemment, la Hongrie a voulu voir dans la phénolphtaléine, dénaturant ou révélateur commode et inoffensif, le purgatif idéal.

Plus récemment encore, on a prôné les vertus de certaines imines quinoniques comme spécifiques de la constipation.

VAMOSSY, UNTERBERG, TUNICLIFFE, TURNER, WILLIAM, ont étudié l'action purgative de la phénolphtaléine, qui, tout comme les purgatifs salins, produit une forte pression osmotique à travers les parois intestinales, et l'accumulation de la sorte de selles liquides (SUZOR). Quant aux imines quinoniques, elles posséderaient la propriété de se réduire en milieu acide, et de se réoxyder en milieu alcalin.

Voilà donc notre intestin transformé en laboratoire de chimie, obligé à un travail inutile, partant nuisible, alors qu'il a besoin de soins et de ménagements incessants.

De ce qui précède, il est permis de conclure que, seule, la connaissance de leurs actions doit nous décider à choisir tel ou tel purgatif, dans les cas où nous jugeons la médication purgative utile, soit par préférence à toute autre, soit comme palliatif auquel on se résigne faute de pouvoir disposer de moyens meilleurs.

Aussi, le but de notre travail est-il :

1^o L'étude des purgatifs organiques (végétaux et synthétiques) connus, donnant leur fonction chimique et expliquant le mécanisme de leur action purgative.

2^o L'étude chimique, physiologique et clinique, du cascara sagrada et de la cascarine.

CHAPITRE I

Des Purgatifs en général

Les purgatifs sont des substances capables de provoquer une augmentation des évacuations alvines, en dehors de tout phénomène d'intoxication dans un but d'évacuation, de dépuration ou de dérivation.

Pour expliquer le mécanisme de l'action purgative, plusieurs théories ont été émises ; on peut les ramener à trois :

Théorie de l'exosmose ;

Théorie mécanique ;

Théorie de l'irritation.

THÉORIE DE L'EXOSMOSE. — C'est la première en date, et il n'en reste plus rien aujourd'hui. Soutenue par POISEUILLE et RABUTEAU (1), qui avaient conclu que toute substance dont l'équivalent endosmotique est considérable est un purgatif, elle fut combattue par CLAUDE BERNARD, d'abord, puis par VULPIAN qui a démontré que les sels de magnésie introduits dans l'intestin produisaient une congestion plus ou moins intense de la muqueuse intestinale d'où on pouvait inférer qu'il y avait irritation de cette muqueuse, catarrhe intestinal assez intense, et non production d'un simple phénomène physique.

(1) Rabuteau. *Société de Biologie*, 1868.

THÉORIE MÉCANIQUE. — Elle repose sur des expériences de RADZIEJEWSKI, et l'effet purgatif serait dû, en majeure partie, à un accroissement d'énergie et à une accélération des mouvements péristaltiques de l'intestin.

Dès 1869, LEGROS et ONIMUS (1) avaient résolu négativement la notion du péristaltisme ; ils constatèrent en effet sur des graphiques obtenus à l'aide d'une ampoule, pleine d'air, introduite dans l'intestin d'un chien porteur d'une fistule, que ni la force, ni la fréquence des mouvements péristaltiques n'étaient augmentées : ils n'observèrent que des oscillations régulières et continues. Plus tard, ARMAND, MOREAU, VULPIAN et LAUDER BRUNTON démontrèrent que la théorie mécanique était insuffisante à expliquer les effets des substances purgatives.

THÉORIE DE L'IRRITATION. — On ouvre l'abdomen d'un animal et l'on pratique quatre ligatures autour du petit intestin, à quelques pouces l'une de l'autre, de façon à isoler trois portions de l'intestin ; une substance purgative est injectée à l'aide d'une seringue de Pravaz, dans la partie moyenne de l'intestin ; quelques heures plus tard, l'animal étant sacrifié, l'examen des trois portions de l'intestin montre que seule la partie dans laquelle on avait injecté le purgatif est pleine de liquide, les deux autres sont vides. Donc les purgatifs ont pour effet d'attirer du liquide dans l'intestin.

Si on injecte dans l'intestin grêle d'un chien soumis à l'action du curare (Vulpian), une solution de sulfate de

(1) Legros et Onimus. Jour. de l'anat. et de la phys. de Ch. Robin, 1869.

magnésie (5 pour 30), on n'observe aucune augmentation des mouvements péristaltiques. Deux heures après, l'intestin de l'animal sacrifié offre une coloration plus rouge qu'à l'état normal, il est gonflé d'un liquide muqueux, filant, blanchâtre. La muqueuse elle-même est très rouge, les papilles sont rétractées et recouvertes d'une couche de mucus très épaisse. Dans le liquide, on trouve une masse d'épithélium desquamé dont plusieurs cellules ont leur noyau vésiculeux, des noyaux épithéliaux devenus libres, quelques globules sanguins, quelques leucocytes, enfin, un grand nombre de vibrions. L'action des purgatifs salins est donc de produire un véritable catarrhe, par suite de la congestion d'origine vaso-dilatatrice réflexe, que détermine sur la muqueuse intestinale, la présence du purgatif et par suite d'une action sécrétoire réflexe qui se passe dans les glandes par l'intermédiaire des nerfs sécréteurs.

Si l'on ne peut admettre exclusivement la théorie mécanique, on ne saurait nier non plus la participation des mouvements péristaltiques, démontrée par les expériences de RADZIEJEWSKI. Aussi, est-on en droit de conclure que les purgatifs produisent une sécrétion bien accusée de liquide aux dépens de l'intestin aussi bien qu'ils accélèrent les mouvements péristaltiques.

Quant à la participation relative de ces deux éléments, hypersécrétion et exagération du péristaltisme, elle semble variable suivant les purgatifs, et les plus récentes expériences ne résolvent pas complètement la question ; on peut

en inférer simplement que certains purgatifs (infusion de coloquinte, de séné, calomel, huile de ricin, de croton), ont peu d'effet sur l'épanchement dans l'intestin, tandis que les solutions salines de sulfate de magnésie, de sulfate de soude, de sucre de canne, de mannite, exercent une influence considérable sur l'exsudation de la muqueuse.

A côté de l'hypersécrétion de la muqueuse et de l'exagération du péristaltisme, il y a un troisième élément dont il est difficile d'apprécier expérimentalement l'importance ; c'est l'hypersécrétion des glandes annexes du tube digestif, laquelle doit entrer pour une part importante dans les effets purgatifs.

Effets des purgatifs. — Les effets des purgatifs sont multiples. Ce sont :

1^o *Des effets mécaniques*, évacuations des matières stercorales; de gaz, de la bile et des aliments non digérés, évacuation qui se produit au bout d'un temps très variable (de deux à douze heures) suivant les purgatifs.

2^o *Des effets dépuratifs* par l'évacuation d'une certaine quantité de déchets organiques et de produits toxiques (abaissement de la température, ralentissement de la circulation, sédation des phénomènes nerveux).

3^o *Des effets dérivatifs* par soustraction d'une certaine quantité d'eau et afflux de sang à l'intestin.

4^o *Des effets sur les fonctions digestives.* — Les purgatifs, en général, pris à dose moyenne, exercent sur les voies digestives une action irritante variable, très intense avec les

drastiques. Quelques purgatifs amers, en particulier l'aloès, sont réputés favorables à la digestion.

Les purgatifs évacuant les liquides hypersécrétés ou naturels de l'intestin, il en résulte une diminution ultérieure de la sécrétion et, par suite, habituellement, de la constipation (cela est surtout vrai pour la plupart des purgatifs salins).

5° *Effets sécrétoires* sur le foie et les glandes intestinales variables aussi avec les purgatifs ; les uns sont cholagogues ; d'autres n'ont aucune action sur la sécrétion biliaire.

6° *Effets sur le sang et la nutrition.* — La purgation prive le sang de certains éléments utiles ; à la longue et à fortes doses, ils produisent par ce fait la dénutrition et l'amaigrissement.

De ce qui précède, on voit que les purgatifs trouvent leurs principales indications soit pour évacuer les matières intestinales, quand l'évacuation naturelle fait défaut ou est insuffisante (action évacuante, eccoproctique ou exocuratrice), soit pour déterminer sur l'intestin un afflux de sang anormal et lui soustraire des parties liquides et solides dans le but de produire des effets de dérivation ou de dépuration générale.

CHAPITRE II

Classification des Purgatifs

Le nombre des substances médicamenteuses utilisées comme purgatifs est assez élevé. Ces substances ont des origines très diverses, les unes sont représentées par des sels minéraux, d'autres sont constituées par des parties végétales (fruits, racines, figues), quelques-unes enfin sont représentées par des principes organiques définis, retirés des végétaux ou préparés artificiellement.

Il est impossible d'arriver à une classification absolument rationnelle de ces médicaments. Quel que soit, en effet, le purgatif considéré, le mécanisme de la purgation est, en général, complexe et il est dès lors impossible d'adopter une classification purement physiologique. Quant à la classification basée sur l'origine des purgatifs, elle conduit aux rapprochements les plus inattendus.

La classification la plus simple est celle qui est basée sur les caractères habituels de l'évacuation produite par des doses moyennes des différents purgatifs (1).

A ce point de vue, on distingue quatre groupes principaux de purgatifs :

Les purgatifs *mécaniques* ;

(1) Richaud, *Précis de thérapeutique et de pharmacie*.

Les purgatifs *laxatifs* ;

— *cathartiques* ;

— *drastiques*.

PURGATIFS MÉCANIQUES. — Ils n'ont aucune action notable sur le tube digestif, qui demeure en quelque sorte passif ; ils modifient plutôt le contenu que le contenant. Ces purgatifs sont représentés soit par des huiles végétales, soit par des semences végétales renfermant en abondance un principe mucilagineux, soit enfin par l'eau pure. Ces substances, au contact des matières durcies dans l'intestin, peuvent ou délayer les matières ou les recouvrir d'une sorte d'enduit visqueux qui facilitera leur exsudation.

Ils sont surtout indiqués pour prévenir ou faire disparaître la stase des matières dans les parties inférieures de l'intestin grêle ou du gros intestin.

Les principales substances utilisées sont les grains de moutarde blanche, les graines de lin, les semences de psyllium, l'huile d'olive, l'eau.

LAXATIFS PURGATIFS. — A dose convenable, ils produisent des selles liquides ou semi-liquides, ils ne produisent pas de coliques, et amènent l'évacuation en augmentant la sécrétion intestinale.

Ce groupe est étendu et comprend trois classes homogènes, tant par l'origine et la composition chimique que par l'activité des produits qui les composent. Ce sont les *laxatifs sucrés* (glycérine, miel, manne, casse, tamarin), *huileux* (ricin), *minéraux* (soufre, magnésie, sulfate de sou-

de, de magnésie, phosphate, tartrate, sulfovinat de soude, les eaux minérales.

PURGATIFS CATHARTIQUES. — Comme les drastiques, ils augmentent les sécrétions intestinales avec exagération du péristaltisme ; leur action est moins violente que celle des drastiques. Ces purgatifs ne comprennent que des substances d'origine végétale (rhubarbe, aloès, écorce de bourdaine, de cascara, le nerprun, les feuilles et follicules de séné). Ces purgatifs ont tous une composition chimique analogue.

DRASTIQUES. — Ce sont des purgatifs énergiques, à action irritative intense sur le tube digestif ; ils produisent des coliques plus ou moins violentes et aboutissant à des selles liquides nombreuses, abondantes, quelquefois sanguinolentes. Leur emploi est très à surveiller. Ils ne sont, du reste, jamais utilisés à titre de simples évacuants chez l'homme ; ils sont surtout recherchés comme agents de dérivation, et c'est principalement dans les hydropisies d'origine cardiaque qu'ils trouvent leur véritable indication. Employés isolément ou associés à des diurétiques ou à des toni-cardiaques, tels que la scille, la digitale, ils peuvent, dans ces hydropisies, rendre de très grands services.

Les drastiques sont exclusivement représentés par des produits d'origine végétale ; on les rencontre dans les familles botaniques les plus diverses.

La composition chimique de ces drogues est loin d'être aussi uniforme que celle des cathartiques ; cependant, on peut dire que beaucoup d'entre elles doivent leur action à des matières résinoires de nature glucosidique. (*Richaud*)

CHAPITRE III

Les Purgatifs Organiques

Les purgatifs organiques, dont la constitution est établie, renferment une des fonctions chimiques suivantes :

1^o Alcool polyvalent à fonction aldéhyde, à fonction éther ;

2^o Acide aliphatique à fonction carbure éthylénique, à fonction alcool, à fonction alcool et carbure éthylénique, à fonction éther glucosidique ;

3^o Cétone quinonique.

4^o Imine quinonique ;

5^o Cétone indolique.

L'expérience, du reste, a montré que les corps qui possèdent une des cinq fonctions chimiques ci-dessus, et qui, après leur passage dans le sang, ne causent pas, à dose exorante, une intoxication générale, peuvent servir de purgatifs précisément parce que ce sont des irritants peu diffusibles.

Les différents corps dont nous allons retracer rapidement l'histoire, appartiennent à trois séries chimiques distinctes :

1^o Les premiers renferment plusieurs fois la fonction alcool ; ils sont des *laxatifs* ;

2° Les seconds sont des dérivés quinoniques ; ce sont les *purgatifs vrais* ;

3° Les troisièmes renferment la fonction acide éthylénique, acide alcool ; plusieurs de ces derniers sont en outre des *glucosides*.

§ I. — *Alcools polyvalents*

LAXATIFS. — Les purgatifs dits sucrés en sont les principaux représentants. Les sucres contenus dans ces purgatifs sont des alcools polyvalents à fonction simple, à fonction aldéhyde, à fonction acétale.

J. ARROUS (1900) a étudié l'action laxative des sucres. Ses recherches ont été faites avec des alcools à fonction simple, à fonction aldéhyde, à fonction acétone, avec des hémobioses et une hémotriose. Il abandonne, pendant deux heures, dans une anse d'intestin grêle de lapin, longue de un mètre, délimitée par deux ligatures, 20 cent. cubes d'une solution aqueuse renfermant 5 grammes d'alcool, puis il recueille et mesure la quantité de liquide trouvé après ce laps de temps dans l'anse intestinale et il en déduit la valeur purgative du sucre expérimenté. D'après Arrous, le pouvoir d'attraction pour l'eau, ou l'énergie d'action purgative croît en raison inverse du poids moléculaire et en raison directe de la pression osmotique de ces alcools. Mais dans ses expériences, Arrous semble n'avoir pas tenu compte de la sécrétion plus ou moins abondante de mucus à laquelle donne lieu l'apport de sucre dans une anse intestinale, et qui vient s'ajouter à la transsudation de l'eau ; et

comme l'activité de cette sécrétion est un élément très variable, il devient donc difficile d'apprécier l'importance respective du phénomène physique (osmose) et du phénomène physiologique (sécrétion de mucus). De plus, LUDENTZ, administrant de la glycérine en lavement, a montré qu'il ne produisait dans l'intestin, non seulement un afflux d'une quantité plus pauvre de liquide, mais que l'irritation de la muqueuse rectale provoquée par cet alcool, détermine également par voie réflexe, des contractions plus énergiques des fibres musculaires du rectum, et facilite aussi l'évacuation intestinale.

On voit donc que ce n'est pas la pression osmotique seule des alcools polyvalents qui règle leur action exonérante vraie, au moins chez l'homme, et dans les conditions ordinaires où la substance purgative est introduite dans l'économie. Les purgatifs sucrés agissent sur la sécrétion intestinale sans retentir sur la contractilité de la paroi musculaire. Ils ont une action faible ; ils ne font que provoquer des selles molles, ou hâter une évacuation normale ; les plus employés sont le lactose, le miel, la glycérine, la manne, la casse, le tamarin, la mélasse.

Le *lactose*, sucre à fonction aldéhyde, constitue un excellent évacuant, supérieur à la mannite, au saccharose auquel Claude Bernard dénie toute action purgative. Depuis longtemps, TRAUBE avait constaté que l'ingestion de 15 à 20 grammes de lactose ajoutés à du lait écrémé et bouilli et encore chaud provoquait deux ou trois selles dans la journée.

Le *miel* est un corps complexe, formé d'un mélange de glucose, de levulose, de sucre de canne, d'acides organiques, de substances grasses, de principes azotés, colorants et aromatiques. Il en existe plusieurs variétés ; les plus employés sont le miel du Gâtinais et le miel de Narbonne. On le prescrit à la dose de 30 à 60 grammes par jour.

La *manne* est un sucre concrété, fourni par le *Fraxinus ornus*. Elle renferme 70 % de sucre de manne ou de mannite, de la gomme, une substance résineuse, une substance mucilagineuse et un sucre incristallisable. On emploie surtout la manne en larmes qui contient 80 % de mannite. La manne agit par la mannite (BUCHHEIM) et par la résine (RABUTEAU). Elle détermine une purgation douce, sans colique, mais lente ; aussi, est-elle surtout employée chez les enfants à la dose de 20 à 40 grammes, dans du lait tiède ou de l'eau. Chez l'adulte, on la prescrit à la dose de 40 à 100 grammes.

La *mélasse* de betteraves renferme un mélange de saccharose et de raffinose ; on la donne à titre laxatif à la dose de 30 à 60 grammes en lavement, parce que ses propriétés évacuantes sont plus accentuées par ce mode d'administration.

Bien qu'appartenant en réalité à la catégorie des cathartiques, on range habituellement la casse et le tamarin dans la classe des purgatifs sucrés.

La *casse* est la pulpe du fruit du canefier (*cassia fistula*). La casse est laxative à la dose de 10 grammes et purgative à la dose de 20 à 60 grammes ; elle purge doucement,

mais elle est susceptible, à dose élevée, de produire des coliques.

Elle renferme une petite quantité d'un principe analogue à ceux que contiennent les purgatifs vrais, car elle donne comme eux la réaction de Borntraeger qui caractérise la présence d'oxyméthylanthraquinone.

Le *tamarin* est le fruit d'une légumineuse (*Tamarindus indica*) dont on emploie la pulpe. Celle-ci est d'une coloration brun rougeâtre, d'une saveur légèrement sucrée et astringente ; elle s'administre sous forme de conserve, ou sous forme de tisane à la dose de 20 grammes pour 1.000 grammes d'eau.

§ II. — CETONES QUINONIQUES

Purgatifs proprement dits

Quinones anthracéniques. — Les quinones purgatives actuellement connues sont toutes des paraquinones et appartiennent aux trois séries benzénique, naphthalénique, anthracénique : ce sont des phénols ou des homologues à fonction phénol de la benzoquinone, de la naphtoquinone, de l'anthraquinone. L'analogie entre ces trois quinones est très grande. D'après Tschirch et Brissemoret, il n'existe pas actuellement de série mieux qualifiée que celle des cetones quinoniques comme un groupement eccoproliphore et eccoproticogène.

Les purgatifs du groupe anthracénique augmentent la sécrétion intestinale et excitent d'une façon très modérée la contraction intestinale normale. Ce qui les caractérise,

c'est la présence très générale dans tous les produits de ce groupe de principes chimiques particuliers, ayant tous au moins une réaction commune et une constitution chimique analogue qui permet de les rattacher au groupe de l'anthracène. De là le nom de *purgatifs du groupe anthracénique*, par lequel on les désigne habituellement aujourd'hui. Ces purgatifs ne comprennent que des substances d'origine végétale. Ce sont la rhubarbe, l'aloès, les écorces de bourdaine et de cascara, le nerprun, les feuilles et les follicules de séné.

Toutes ces substances présentent une réaction commune connue sous le nom de réaction de Borntræger. Quand on agite avec la benzine l'extrait alcoolique de la plante, privée, par chauffage au bain marie, de toute trace d'alcool, on obtient une solution benzinique jaune qui, agitée à son tour avec une solution aqueuse d'ammoniaque, colore cette dernière en rose ou en rouge cerise.

Toutes ces drogues renferment des principes ayant une constitution chimique analogue telle, qu'on peut les rattacher au groupe de l'anthracène.

Nous n'entrerons pas dans le détail que comporterait l'histoire chimique intégrale de toutes ces drogues. Toutefois, l'analogie de composition est un fait si remarquable et encore si peu classique qu'il est nécessaire de donner ici une idée d'ensemble sur la chimie de ces produits naturels en essayant de montrer comment et pourquoi on a

NOTE. — Nous avons emprunté ce qui a trait à la composition chimique des purgatifs de la série anthracénique, à l'excellent ouvrage de M. Richaud : *Précis de thérapeutique et de pharmacologie*.

pu faire de ces produits un groupe en quelque sorte isolé aussi bien chimiquement que physiologiquement et en montrant comment la spécificité pharmacodynamique de tous ces produits dérive précisément de leur spécificité chimique.

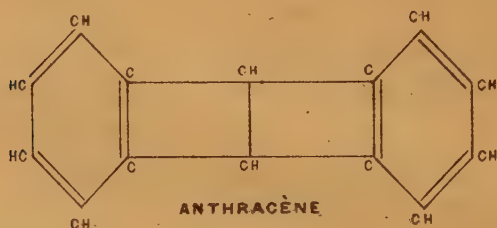
Considérons d'abord la rhubarbe. L'étude chimique de cette drogue a été faite par de nombreux savants, et déjà au cours de la première moitié du siècle dernier on avait découvert et décrit comme « principes actifs » toute une série de corps, rheïne, rhabarbine, acide rhabarbarique jaune de rhubarbe. Or, en 1814, Schlottberger et Dœpping reprenant l'étude chimique de la rhubarbe, reconnurent, dans tous les principes décrits avant eux sous les différents noms que nous venons de citer, l'existence d'un corps bien défini, cristallisable en aiguilles jaunes, soluble dans l'éther, l'alcool et la benzine et qui formait en grande partie le contenu des rayons médullaires de la rhubarbe. Ils donnèrent à ce corps le nom de chrysophane ou d'acide chrysophanique. Un peu plus tard (1851) de La Rue et Muller reprirent l'étude de la rhubarbe et en retirèrent une nouvelle substance définie cristallisant en prismes orangés et qui différait de l'acide chrysophanique ; ils lui donnèrent le nom d'émodine. Depuis cette époque, on a soumis à l'analyse toutes les drogues végétales que nous avons énumérées plus haut et dans toutes on a découvert soit l'émodine à l'état libre, soit des glucosides divers, plus ou moins complexes, mais qui tous, sous des influences légères, se dédoublent en donnant 1^o un sucre (variable

suivant le glucoside considéré), 2^o divers produits, parmi lesquels figure constamment l'émordine ou un corps analogue, une émodine en un mot.

Or, l'émordine, ou mieux les émodines, sont, comme nous allons le voir, des dérivés de l'anthracène. Aussi désigne-t-on aujourd'hui sous le nom d'antraglucosides, les glucosides qui, en se dédoublant, fournissent des émodines. Parmi ces émodines, il y a la franguline de la bourdaine, la purshianine du cascara, la glucosennine, l'aloïne de certains aloès.

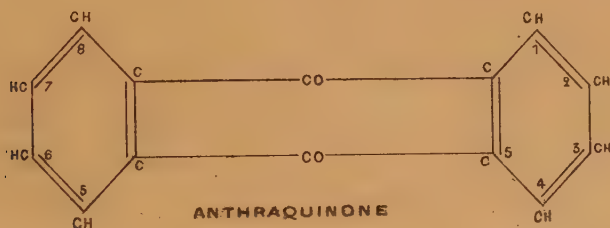
Mais quelles sont les relations de l'émordine ou des corps analogues avec l'anthracène ?

L'anthracène est un carbure cyclique possédant deux noyaux benzéniques mus par deux atomes de carbone en position ortho. On peut donc le représenter par le schéma suivant :



Les deux CH placés dans la place de symétrie de cette figure, sont des carbures gras. Oxydés ils se transforment suivant une loi générale en groupements cétoniques. C O. Et de fait, en traitant l'anthracène par des réactifs oxy-

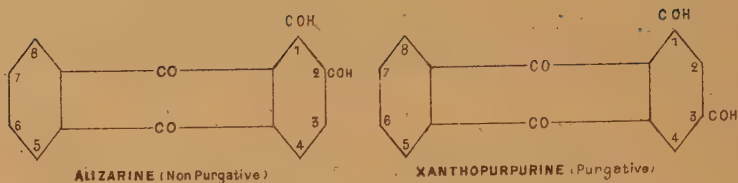
dants convenablement choisis, on réalise cette transformation et on obtient un nouveau corps, l'antraquinone.



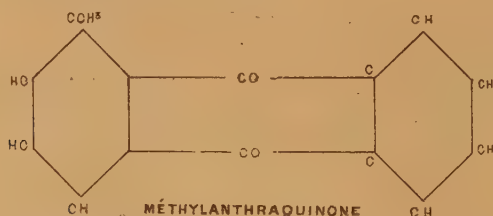
Si, dans cette anthraquinone, nous remplaçons un ou plusieurs atomes d'H des noyaux par des oxydriles OH, nous obtenons des phénols correspondant à cette anthraquinone. On donne à ces corps le nom d'oxyanthraquinones. On connaît des monooxyanthraquinones, des dioxyanthraquinones, des trioxyanthraquinones, etc., etc.

Les oxyanthraquinones peuvent exister sous plusieurs formes isomériques, suivant les sommets sur lesquels on porte la transformation des atomes d'hydrogène en groupement phénolique OH. C'est ainsi que les acides diphénoliques, les dioxyanthraquinones peuvent exister sous dix formes isomériques. Or, on voit déjà avec ces isomères, apparaître un fait intéressant, à savoir que certains de ces isomères sont doués de propriétés purgatives, tandis que d'autres en sont dépourvus.

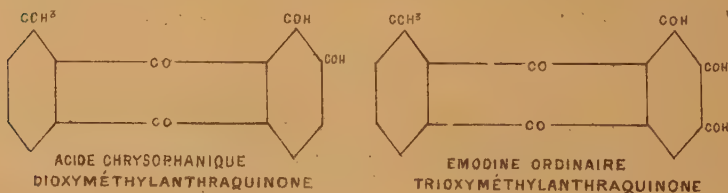
C'est ainsi que le dérivé 1-2 (alizarine) est dépourvu de propriétés purgatives tandis que le dérivé -1-3 (xanthopurprine) est doué de propriétés purgatives.



Abstraction faite de ce que nous venons de dire à propos de l'influence de la position des groupes phénoliques OH sur la détermination de la propriété purgative, les oxyanthraquinones proprement dites ne sont pas intéressantes à considérer, car jusqu'ici aucune de ces oxyanthraquinones n'a été utilisée comme substance purgative. Il n'en est pas de même des méthyloxyanthraquinones, c'est-à-dire des dérivés correspondant, non pas à l'anthraquinone, mais à un homologue supérieur à cette anthraquinone, le méthylantraquinone.



L'acide chrysophanique, les émodynes ne sont pas autre chose en effet que des oxyméthylantraquinones.



Il est facile de comprendre que les oxyméthylanthraquinones, comme les oxyanthraquinones peuvent, suivant les positions occupées par les groupes phénoliques dans les noyaux hexagonaux se présenter sous plusieurs formes isomériques. Parmi ces isomères, les uns encore sont doués de propriétés purgatives, les autres en sont dépourvus. L'émodyne de la rhubarbe ou de l'aloès des Barbades est le type des oxyméthylanthraquinones purgatives. Il résulte, en effet, des travaux de TSCHIRCH et de ses élèves que c'est à ce corps et notamment à l'émodyne ou à des composés du même genre que les produits végétaux énumérés doivent leurs propriétés purgatives.

Et c'est pourquoi, l'on peut désigner les différentes oxyméthylanthraquinones purgatives que l'on rencontre dans ces produits naturels sous le nom générique d'émodyne.

Les différentes émodines se distinguent sans doute les unes des autres par le nombre et la position des groupes phénoliques, mais elles offrent un caractère chimique commun, la réaction de BORNTAEGER et un caractère physiologique commun, leur action sur le péristaltisme intestinal.

La connaissance des données que nous venons d'exposer est surtout due à TSCHIRCH. Les travaux de TSCHIRCH peuvent être considérés comme l'une des meilleures contributions qui aient été apportées à l'étude des relations qui peuvent exister entre la constitution chimique des médicaments et leurs propriétés pharmacodynamiques ; ils éta-

blissent que de même qu'il existe des groupements chimiques antipyrétiques, analgésiques, hypnotiques, il y a aussi des groupements chimiques eccoprotiques.

Les purgatifs végétaux dont nous venons de parler et qui doivent leurs propriétés à des dérivés de l'anthraquinone, à des oxyméthylanthraquinones, sont ceux, nous le savons maintenant, que l'on tend à grouper sous le nom de purgatifs à émodines.

Les principales oxyméthylanthraquinones trouvées jusqu'ici dans les drogues végétales sont :

L'acide chrysophanique $C^{14} H^5 O^2 (CH^3) (OH^2)$.

Dioxyméthylanthraquinone, jaune, homologue du groupe de l'alizarine se trouve dans les rhubarbes, rhizomes des *rheum officinal*, *palmatum* var. *tanguticum*, *collinianum* (Polygonées) ; les cassia divers.

L'Emodine $C^{14} H^4 O^2 (CH^3) (H^2)$.

Trioxyméthylanthraquinone, orangée, homologue du groupe de la purpurine, se trouve dans les rhubarbes, Séné, Cassia occidentalis, Bourdaine, Nerprun, Cascara Sagrada.

Le Méthylisoxychrysazine (Aloès) ; la Natalæmodine (Aloès du Natal) ; le Morindon (*Morinda citrifolia*) ; le protophyscione (*Xanthora parietina*) sont des isomères du corps précédent.

L'alcexanthine, $C^{14} H^3 O^2 (CH^3) (OH^4)$. Tetraoxyméthylanthraquinone, jaune orangé, homologue du groupe de la quinalizarine (Rhubarbes).

Sous quelle forme les oxyméthylanthraquinones existent-elles dans la plante ? Est-ce sous la forme des substances que nous venons d'énumérer et dont on peut les retirer ? MM. BILLON et PIRAULT font remarquer qu'on ne le sait pas au juste, et les travaux les plus récents ont montré que la question était des plus complexes.

On admet cependant l'existence dans la plante :

1^o De dérivés de l'anthraquinone à l'état de liberté ;

2^o Des anthraglucosides vrais.

Cette expression est devenue nécessaire depuis les remarquables expériences de M. LÉGER sur les aloïnes, pour désigner des glucosides donnant par hydrolyse ou par hydrolyse et oxydation similaires, des dérivés de l'anthraquinone identiques à ceux qui sont à l'état libre.

L'étude de ces glucosides est rendue très difficile par leur faible stabilité ; on a pu isoler toutefois :

La *franguline*, glucoside émодique de la Bourdaine (R. frangula).

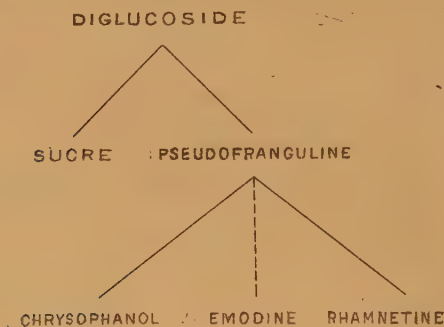
La *purshianine*, glucoside émодique du Cascara Sagrada (R. purshiana).

La *cuspidatine*, glucoside émодique du polygonum cuspidatum (Polygonées).

La *glucosennine*, glucoside émодique des Sénéés.

Il est incontestable que des anthraglucosides existent dans d'autres végétaux, mais leur stabilité peut être si faible, que certains dissolvants neutres, tels que l'éther, les dédoublent déjà, pendant qu'on les applique à leur extraction.

D'ailleurs, tous les travaux d'Aweng sur le séné, la rhubarbe, la bourdaine, tendent à montrer la présence dans ces plantes de glucosides complexes, solubles dans l'eau, appelés par l'auteur diglucosides et susceptibles de fournir à l'hydrolyse du chrysophanol et de l'émodyne. Tel serait le diglucoside de la bourdaine qui, en solution chlorhydrique, se scinde à froid en sucre et en pseudo franguline cristallisable, dédoublable ultérieurement en chrysophanol, émodine et rhamnétine.



(d'après BRISSEMORET)

Il est probable que ces corps appelés *nigrines* obtenus avec le séné, la rhubarbe, l'aloès, ne préexistent pas dans ces plantes : ce sont des produits de polymérisation des oxyméthylanthraquinones et de leurs glucosides qui se forment sous l'influence des réactifs employés pour l'extraction des principes actifs.

Que si les oxyméthylanthraquinones existent à l'état libre dans la plante, et que d'autre part on y rencontre des glucosides plus ou moins définis et probablement très com-

plexes susceptibles de les engendrer ; il résulte de cet état de choses, qu'on a toujours affaire en définitive à ces oxyanthraquinones.

Tout cela explique que la réaction de Borntrager a permis de constater la présence des oxyméthylanthraquinones dans les drogues suivantes : aloès (socotrin, des Barbades, de Curaçao, du Cap, de Zanzibar) ; la rhubarbe, racine de patience, écorce de bourdaine, écorce de Cascara Sagrada, fruits de nerprun, feuilles de séné, albizzia saponaria, viviana esculenta, rhamnus japonica, tecomia ochracea, Rumex acutus, obtusifolius, hymenosepalus, Morinda citrifolia et morinda tinctoria, parmelia parietina.

Toutes ces plantes purgatives doivent leurs propriétés aux anthraglucosides car l'émodyne est purgative et leurs principes autres que les glucosides oxyméthylanthraquinoniques ne purgent pas. TSCHIRCH a démontré le fait principalement en ce qui concerne les rhéotannines et les matières colorantes du nerprun, toutes substances douées de propriétés purgatives.

Mais l'action exonérante des drogues végétales précédentes est supérieure à celle d'une dose correspondante de l'émodyne et du chrysophanol qu'elles renferment.

Le tableau suivant dressé par TSCHIRCH, indique la teneur en oxyméthylanthraquinones des diverses drogues purgatives déterminées à l'aide d'une méthode par lui instituée.

Séné de Palthe. 1 gr. 00 pour 100.

— Tinnevely..... 0 gr. 80 —

Séné de Tripoli	0 gr. 86	pour 100.
— la Mecque.....	0 gr. 97	—
— d'Alep.....	0 gr. 70	—
— privé de résine.	0 gr. 64	—
Follicules de séné	1 gr. 15	—
Bourdaïne	2 gr. 60	—
Cascara Sagrada.....	0 gr. 61.	—
Rhubarbe.....	1 gr. 50	—
Aloès.....	0 gr. 80	—

Il est facile de voir en parcourant le tableau de TSCHIRCH qu'il n'existe, le plus souvent, que des relations très éloignées entre le pouvoir exonérateur de ces diverses drogues et leur teneur en oxyméthylanthraquinones calculée libre et absorbées telles que. C'est ainsi que la rhubarbe, dont le pourcentage est très élevé, produit des effets très inférieurs à ceux du cascara sagrada. Ces différences tiennent certainement à la composition chimique de la drogue dont l'action médicamenteuse est la résultante de l'action physiologique de ses éléments.

Mais la différence essentielle qui existe entre l'action exonérante d'une oxyméthylanthraquinone et celle de la drogue végétale qui en contient est due surtout à la combinaison chimique (glucoside) dans laquelle elle se trouve engagée dans cette plante, et qui, en se dédoublant dans l'intestin, met d'une façon continue, de petites quantités d'oxyméthylanthroquinone en liberté.

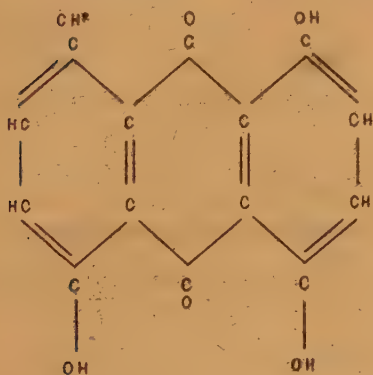
Cette proposition formulée pour la première fois par le Dr TSCHIRCH a reçu une confirmation de M. BRISSEMORET

depuis qu'il a démontré le rôle exacerbant de la fonction éther : le chrysophanol a une action faible, l'émodyne a une action plus forte sur les mouvements péristaltiques, leurs éthers glucosidiques doivent donc exagérer leur propriété physiologique, il n'est donc pas permis d'accepter sans réserves, les conclusions d'un travail de Pio Marfori, pour que la présence du chrysophanol, dans une drogue purgative, n'influe que fort peu sur l'activité de celle-ci.

ETUDE CHIMIQUE DE L'ÉMODINE. — L'émodyne, qui nous est déjà en partie connue par les pages qui précèdent, mérite cependant de nous arrêter un instant pour son propre compte. Nous savons comment on peut l'obtenir, soit en la retirant des végétaux dont nous avons parlé plus haut, soit en ayant recours à des réactions chimiques avec des corps susceptibles d'en fournir.

Sa formule brute est $C^{15} H^{10} O^5$, et sa formule développée $C^6 H^4 - (CO)^2 - C^6 (CH^3) - (OH)^3$.

On peut la représenter par le schéma suivant :

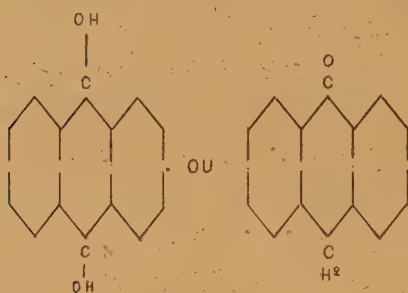


On distingue deux groupes d'émodynes ou plutôt deux espèces d'émodynes, l'aloe émodine (identique à la senné-émodyne) et la frangulo émodine (identique à la rhéo-émodyne et à la catharto-émodyne).

Un certain nombre de

réactions permettent de différencier ces deux espèces d'émodes. Les produits de réduction qu'elles fournissent sont différents. Par réduction au moyen de l'étain et de l'acide acétique, l'aloé émodine donne un corps de formule $C^{15} H^{12} O^3$ qui est vraisemblablement dioxyméthylanthraquinone (Esterlé) dans lequel la position des hydroxiles est inconnue.

Au contraire, la frangulo-émodyne, soumise au même traitement, fournit un corps de formule $C^{15} H^{12} O^4$, qui est un anthranol, soit un hydro-anthrone, dérivant donc de l'un des noyaux suivants (Esterlé).



Une trace d'aloé-émodyne chauffée avec $SO^4 H^2$ concentrée jusqu'à ce que ce dernier commence à fumer; si l'on place une goutte de ce liquide dans un verre à expé-

rience avec de l'eau et que l'on sature avec de l'ammoniaque, le liquide se colore en violet. Avec la frangulo-émodyne, la réaction obtenue est rouge noir.

Si maintenant, sur quelques cristaux d'aloé-émodyne on verse de l'eau de baryte, les cristaux prennent une couleur foncée et le liquide devient rose. Avec la frangulo-émodyne, le liquide devient rouge cerise.

L'émodyne est une poudre rouge orangé, inodore, sans

saveur appréciable. Elle fond à 250°, elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acide acétique, l'alcool amilique, l'éther et les alcalis. Sa solution alcaline a une couleur rouge cerise.

L'émodine est insoluble dans la benzine, ce qui la distingue de l'acide chrysophanique qui, lui, y est soluble. On la retire principalement de la bourdaine.

Il convient d'ajouter encore que la chimie moderne a constitué de toute pièce, c'est-à-dire obtenu synthétiquement des corps analogues à l'émodine.

§ III. — PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DES DÉRIVÉS DU MÉTHYLANTHRACINE.

Avant de pousser plus avant notre étude, nous allons passer rapidement en revue les propriétés purgatives du séné (Cassia divers, légumineuses), de la rhubarbe, Rheum divers (Polygonées), de la bourdaine (Rhamnus frangula (Rhamnées); du nerprun (Rhamnus cathartica), du cascara sagrada (Rhamnus purshiana, rhamnées); des aloès (aloé, Liliacées).

Le *séné* est constitué par les fruits et les folioles de plusieurs légumineuses du genre Cassia. Il en existe plusieurs variétés commerciales; la plus employée est le séné de la Palthe. Le séné renferme différentes substances: de la chlorophylle, des principes gommeux et albuminoïdes, une matière colorante jaune, de la cathartomannite, de l'acide chrysophanique et de la cathartine; les folioles renferment plus de principe actif que les follicules. On le prescrit à la

dose de 5 à 15 grammes ; il détermine souvent des coliques et quelquefois des nausées ; les selles sont d'abord molles, puis liquides, et diarrhéiques, mais ne sont jamais dues à l'inflammation de la muqueuse intestinale. Le séné ne provoque pas de constipation consécutive à la purgation ; à forte dose il peut agir non seulement sur les fibres musculaires lisses de l'intestin, mais aussi sur celles de la vessie et de l'utérus. En outre, ses principes actifs passent dans l'urine et le lait.

L'effet purgatif du séné se manifeste trois à quatre heures après l'ingestion et persiste quelquefois le lendemain. Pour éviter les coliques qu'il occasionne, DUJARDIN-BEAUMETZ conseille de faire macérer les follicules dans l'alcool avant de les employer. Il est contre-indiqué chez les sujets atteints de cystite, de spasme vésical et chez les femmes enceintes ou nourrices.

On l'emploie sous forme de poudre de follicules ou de poudre de folioles à la dose de 2 à 8 grammes mélangés à du miel, mais le plus souvent on le prescrit en tisanes purgatives (tisane impériale, tisane du curé de Deuil, tisane de l'hôpital St-Louis, etc.). Le séné entre dans la composition de l'apozème laxatif et de l'apozème purgatif ou médecine noire ; il forme encore la base de la médecine au café. On l'emploie également dans la composition du sirop de Desessart.

Le séné s'administre souvent par la voie rectale ; avec le sulfate de soude il entre dans la composition du lavement purgatif du codex.

La *rhubarbe* est la tige aérienne d'une polygonée ; elle renferme de la cellulose, de l'oxalate de chaux, des matières amylacées et tanniques, des acides chrysophanique, rhéumique, cathartique, différentes résines (phéorétine, érythro-rétine, aporétine).

A faible dose (25. à 50 centigrammes) la rhubarbe est laxative et stomachique ; à forte dose (1. à 4 grammes) elle agit comme purgatif doux et provoque au bout de cinq à six heures, des selles molles, colorées en jaune, se produisant sans coliques. L'emploi de la rhubarbe est souvent suivi de constipation due aux matières tanniques ; aussi ne fait-elle qu'augmenter la constipation habituelle. Elle est également contre-indiquée chez les hémorroïdaires, chez les gouteux et les malades atteints de cystite ou de gravelle oxalique et chez les nourrices.

On l'utilise sous forme de poudre en cachets de 0,50 (1 à 4 grammes) ; on l'associe souvent aux préparations ferrugineuses pour éviter la constipation.

Il existe aussi un extrait de rhubarbe qui sert à confectonner des pilules renfermant 10 centigrammes d'extrait et utilisées comme laxatif, et une teinture alcoolique obtenue par macération dans l'alcool, renfermant le quart de son poids de rhubarbe.

La rhubarbe entre dans la composition du sirop de chicorée, fréquemment employé chez les enfants.

La famille des Rhamnées fournit au groupe des purgatifs des anthracéniques, le Nerprun (*Rhamnus cathartica*) ; la bourdaine (*Rhamnus frangula*) ; le cascara sagrada

(*Rhamnus purshiana*). Nous réservons à l'étude des propriétés purgatives de ces plantes et au *Cascara Sagrada* en particulier, un chapitre spécial.

Quant aux aloès, ils peuvent par le glucoside qu'ils contiennent, l'*aloïne*, servir de terme de passage entre les purgatifs vrais et les drastiques.

On savait, depuis les travaux de FLUCKIGER et de GRÆNEWALD, qu'il existe dans les diverses sortes commerciales d'aloès, des glucosides désignés sous le nom générique d'aloïnes (aloïne, socaloïne, capaloïne, nataloïne, barbaloine) dont plusieurs pouvaient fournir sous l'influence de l'acide nitrique concentré, de l'acide chrysamique ou dinitrodioxyanthraquinone et de l'acide aloétique ou tétranitroanthraquinone. Plus tard TSCHIRCH et OESTERLÉ, transformaient une aloïne composée, retirée de l'aloès des Barbades en émodine. Dans l'intervalle H. Meyer avait établi que ces aloïnes, à l'exception toutefois de l'aloïne de l'aloès du Natal, étaient douées de propriétés purgatives. Ces différents faits justifiaient donc la présence de ces aloïnes dans le groupe des purgatifs dit « anthracéniques. »

LÉGER a définitivement fixé les rapports qui lient les aloïnes avec l'anthraquinone, et démontre que les divers aloès ne renferment que deux aloïnes différentes, mais isomères, la barbaloine et l'isobarbaloine.

A faible dose (5 à 15 centigrammes), l'aloès est stomachique, au-delà il est purgatif. Pris à la dose de 15 à 20 centigrammes, il ne provoque que deux ou trois évacua-

tions au bout de 12 à 18 heures avec quelques légères douleurs ; si la dose est plus forte, les selles deviennent plus fréquentes, prennent un aspect bilieux et sont accompagnées de coliques violentes. A doses fortes et répétées on peut observer des selles sanguinolentes et du ténésme rectal. L'abus de l'aloès détermine du côté de la vessie, des phénomènes de dysurie et des douleurs plus ou moins vives ; chez les femmes, on peut voir survenir des troubles dans la fonction menstruelle, des douleurs utérines, des métrorragies, des décollements placentaires. Chez les hommes âgés prédisposés aux accidents de l'hypertrophie prostatique, l'aloès peut déterminer des poussées congestives et des accès de rétention urinaire. L'aloès peut, en outre, déterminer des accidents généraux, grande faiblesse, ralentissement du pouls et abaissement de la température.

L'usage de l'aloès est contre-indiqué : chez les hémorroïdaires, chez les femmes enceintes, ou atteintes d'une affection aiguë ou chronique, chez les femmes dont le flux menstruel est abondant, chez les dysentériques.

L'aloès est le purgatif des constipés sujets à des poussées congestives vers l'encéphale, la moelle ou vers le foie ; son emploi est également utile dans le traitement des affections cardiaques arrivées à la période des hydropisies ; dans la congestion pulmonaire, l'aloès est aussi indiqué, et donne de bons résultats.

L'aloès s'administre de différentes façons : en poudre, sous forme de pilules ; en teinture simple, en teinture composée ou élixir de longue vie. On peut le prescrire par la

voie rectale en lavement ou en suppositoire, dans le cas où l'on veut rappeler un flux hémorroïdal.

§ IV. — LES OXYANTHRAQUINONES.

Aux quinones anthracéniques appartient l'importante série des OXYANTHRAQUINONES qui ont été étudiés par WIETH.

D'après cet auteur, dans le groupe des dioxyanthraquinones :

Une dose de 0,50 cent. d'*alzarine* n'est pas purgative ;

Une dose de 0,60 cent. de *xanthopurpurine* est purgative ;

Une dose de 1 gr. de *quinizarine* n'est pas purgative ;

Dans le groupe des trioxyanthraquinones :

Une dose de 0,30 cent. d'*anthragallol* est purgative ;

Une dose de 2 grammes de *purpurine* est purgative ;

Une dose de 0,20 cent. de *flavopurpurine* est purgative ;

Une dose de 0,10 cent. d'*anthrapurpurine* est purgative.

Dans le groupe des tétraoxyanthraquinones :

Une dose de 1 gramme de *Bordeau d'alzarine* est purgative.

Dans le groupe des pentaoxyanthraquinones :

Une dose de 1 gramme de cyanine n'est pas purgative.

Dans le groupe hexaoxyanthraquinone :

Une dose de 1 gramme de *rufigallol* n'est pas purgative.

M. Brissemoret a constaté que le bleu d'anthracène (hexaoxyanthraquinone) ne modifiait pas la consistance des selles.

Beck a réalisé la synthèse d'un éther diméthylque de l'antragallol. On connaît également une diméthylflavopurpurine ; les propriétés de ces éthers sont douteuses.

Les éthers suivants :

Diacétate d'antrapurpurine,

Diacétate de flavopurpurine,

Triacétate d'antrapurpurine,

Triacétate de flavopurpurine,

sont tous plus ou moins actifs pour l'homme, mais il n'existe pas, entre les oxyanthraquinones génératrices et leurs éthers sels, de différence comparable à celles qui paraissent exister entre les oxyméthylantraquinones et leurs glucosides.

Le diacétate d'antrapurpurine, par exemple, produit, 12 à 20 heures seulement après son absorption, une à deux selles molles chez l'homme et à la dose de deux (2) grammes (BRISSEMORET).

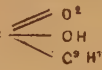
Cette drogue, dans laquelle on avait cru voir le purgatif par excellence, est aujourd'hui complètement délaissée.

§ V. — QUINONES BENZÉNIQUES — QUINONES NAPHTALMIQUES.

Perezon — Acide embélianique — Juglon.

Les purgatifs contenant des composés chimiques à fonction quinonique rentrent dans la classe des purgatifs vrais, ainsi que l'ont démontré les travaux les plus récents : le fait est vrai non seulement pour les anthraquinones, mais aussi pour les naphtoquinones, les benzoquinones et même

les quinoïdes, tels que la phénolphtaléine, l'acide rosolique et le styrogallol.

Quinones benzéniques. — A ce groupe appartiennent le Pérezon C^6H^8  (Perezia oxylepis) et l'acide embélianique (embelia ribes).

Comme les quinones de la série anthracénique, le pérezon est un excitant du péristaltisme intestinal, à la dose de 0,10 à 0,30 c.

L'acide embélianique purge en excitant modérément le péristaltisme intestinal, à la dose de 0,30 centig.

Quinones naphthaléniques. — Au groupe des quinones naphthaléniques, appartiennent le *juglon* ou *nucine* (Juglans regia, juglans cinerea) qui provoque des selles molles ou liquides accompagnées de coliques, de ténésme et même de vomissements.

Le *lapachol* (tecoma speciosa) ;

L'*ophioxyline* $C^{16}H^{12}O^6$ (Ophioxylon serpentinum ; Plumbago europea) qui, d'après BETTINCK, aurait des propriétés évacuantes ;

La *Bixine* (Bixius orellana) jouirait de propriétés manifestement purgatives.

§ VI. — QUINOÏDES.

Au groupe de quinoïdes, c'est-à-dire à toute une catégorie de quinones, ne possédant qu'un seul groupement fonctionnel cétone quinonique, en position para, appartiennent l'acide rosolique, la phénolphtaléine et le styrogallol.

L'acide rosolique et le groupe des phtaléines appartiennent à la série benzénique, le styrogallol est dérivé anthracénique.

La *phénolphtaléine*, qui est le terme le plus simple des phtaléines, possède une action purgative très énergique. A la dose de 0,20 à 0,40 centigrammes, elle provoque une ou deux selles liquides au bout de 10 à 12 heures.

Ingérée, elle traverse l'estomac, milieu acide, sans subir de transformation, mais au contact des liquides alcalins de l'intestin, elle subit une transformation moléculaire qui a pour effet de faire passer la *phénolphtaléine* lactone incolore à l'état de quinone colorée. En raison même de son mode d'action, la *phénolphtaléine* n'agit pas dans les cas d'entéroptose et de paresse des muscles intestinaux, et chez les malades qui ont fait un usage prolongé des préparations opiacées.

L'*acide rosolique* doit ses propriétés purgatives à l'action légèrement irritante qu'elle exerce sur la muqueuse intestinale ; elle purge sans colique, et son influence sur le péristaltisme intestinal paraît moins énergique que celle de l'émodine.

Le *styrogallol* possède une action exonérante comparable à celle des oxyanthraquinones. Il purge comme l'émodine, aux doses élevées de 1 gr. 50 à 2 grammes qui provoquent, 12 à 15 heures après, de une à deux selles pâteuses.

CHAPITRE IV

Les purgatifs de la famille des Rhamnées

Les *Rhamnus* fournissent à la matière médicale un certain nombre de médicaments qui ont une réelle importance thérapeutique : le *Rhamnus catharticus*, nerprun ; le *Rhamnus frangula*, bourdaine ; le *Rhamnus purshiana*, *cascara sagrada*, par exemple.

Le *Rhamnus catharticus*, nerprun, est un arbuste de deux à trois mètres de hauteur, à branches épineuses, à feuilles opposées, ovales, arrondies ; ses fleurs sont jaune-verdâtre, disposées en grappes, ses fruits — des drupes sphériques verdâtres devenant noirâtres à la maturité. Cet arbuste habite nos contrées ; on le rencontre dans les haies et les bois.

Les baies de nerprun renferment un suc d'abord vert, puis jaune safran, devenant rouge-brunâtre, puis jaune safran, puis pourpré à la maturation complète. Ce suc, qu'on obtient en écrasant les fruits et l'abandonnant à la fermentation pendant trois à quatre jours, rougit sous l'influence de l'acide acétique qui s'y forme, verdit en présence des alcalis. Evaporé à sec et mélangé à de la chaux

éteinte, il constitue le vert des peintres ; en le mélangeant à parties égales de sucre, on obtient un sirop inscrit au Codex : le *sirop de nerprun*. Ce sirop pourpre foncé, à saveur âcre, est un purgatif énergique. C'est un excellent cathartique, donnant des évacuations alvines sérieuses, utilisé dans les hydropisies, en masquant son odeur.

SOUBEIRAN prescrit :

Sirop de nerprun 30 à 60 gr.

Sirop citrique..... 100 gr.

Eau 900 gr.

Une à deux cuillerées à bouche pour les adultes ; 20 à 40 gouttes pour les enfants.

L'usage de ce médicament est tombé en désuétude. La médecine vétérinaire emploie cependant avec succès ce purgatif pour les petits animaux ; c'est sans doute à cause de sa saveur désagréable que ce médicament n'est plus guère employé dans la thérapeutique humaine.

L'étude de la composition de la matière colorante jaune du nerprun a été l'objet de nombreux travaux.

PERSOZ fit le premier remarquer que les graines de Perse subissaient une fermentation alcoolique, et qu'en même temps il se déposait une substance cristalline peu soluble. Plus tard, GELLATY a isolé, au moyen de l'alcool, une matière cristalline jaune, formée d'aiguilles soyeuses, insipide, soluble dans l'eau froide et l'alcool, insoluble dans l'éther, à laquelle il a donné le nom de *xanthorhamine* ; cette substance se dédouble par l'ébullition, avec de l'acide sulfurique étendu, en une matière sucrée et une matière

jaune insoluble à laquelle Gellaty donna le nom de *Rhamnétine*.

Divers auteurs ont entrepris de nombreuses recherches pour déterminer la nature de ces composés. D'après les observations les plus récentes de LIEBERMANN et de HARMANN, la *xanthorhamine* de Gellaty, et — *Rhamnépine* de SCHUTZENBERGER, répondrait à la formule $C^{48}H^{66}O^{29}$; ce composé se dédouble sous l'influence de l'acide sulfurique étendu de *Rhamnétine* $C^{12}H^8O^3 (OH)^2$ et en une matière sucrée, l'isodulcite (BEHREND).

Cette Rhamnétine se dédouble elle-même, en présence de l'hydrate de potasse fondu, en *phloroglucine* et acide *quercétique*.

Outre cette matière colorante, on a isolé aussi des baies de nerprun une résine amère, amorphe, à laquelle on a donné le nom de *rhamnocathartine*. BINSCHDANGER a cru isoler un acide qu'il a nommé acide *rhamnotannique* ; d'après SCHUTZENBERGER, ce ne serait qu'un mélange de rhamnine et de rhamnétine.

Le *Rhamnus californica*, arbre de 2 m. 20 à 5 mètres de hauteur, ayant des feuilles ovales, oblongues ou elliptiques, aux fruits noirâtres, à pulpe peu épaisse, croît en Californie, dans la vallée du Sacramento. L'écorce blanche grisâtre devient brune par dessiccation : elle a une saveur amère avec arrière-goût nauséux. Cette écorce jouit dans la région d'une grande réputation comme spécifique dans la constipation. On l'administre sous forme d'infusion froide à la dose de un à deux verres. Les médecins de Cali-

fornie emploient son extrait fluide, préparé conformément aux prescriptions de la pharmacopée américaine, à la dose de 30 à 50 gouttes, une à trois fois par jour contre la constipation. On obtient une évacuation indolore et une augmentation de l'appétit ; ce médicament semble exercer une action tonique sur l'intestin.

Le *Rhamnus crocea*, arbuste de 1 mètre à 1 m. 50, pousse aussi sur les montagnes de Californie ; son écorce, brun foncé à l'extérieur, rouge veinée de blanc à la face interne, est aussi utilisée comme purgatif. Elle présente une odeur aromatique agréable ; lorsqu'on la mâche, elle donne une salivation abondante, une sensation de chaleur à la bouche, une saveur amère suivie d'une saveur acidulée.

A dose faible, l'écorce a une action tonique et légèrement laxative ; à dose élevée, elle est cathartique, mais n'a pas l'action violente des autres espèces. Les médecins américains l'emploient sous forme d'extrait fluide à la dose de 12 grammes par jour en une ou deux fois.

Le *Rhamnus frangula*, bourdaine, aune noir, est un arbuste de nos contrées qui croît abondamment dans les haies et les taillis.

L'écorce qui se présente en petits fragments recouverts d'une couche subéreuse gris-brunâtre ou brun-noirâtre, marquée de lenticelles transversales blanchâtres à la face interne lisse et jaunâtre, est inscrite dans la pharmacopée anglaise.

L'écorce fraîche est éméto-cathartique ; sèche, elle est purgative. On la prescrit sous forme de décoction, préparée

avec 15 à 30 grammes d'écorce pour 500 grammes d'eau ; à la dose de 120 grammes, dose qui peut être plusieurs fois répétée.

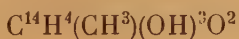
BISCHWANGER et BUCHNER ont retiré, en 1853, de l'écorce de bourdaine (*Rhamnus frangula*), une matière jaune cristallisée, qu'ils ont appelée la *ramnoxanthine* ; CASELMAN en a retiré, en 1857, un principe analogue qu'il étudia sous le nom de *franguline*. KUBLY, reprenant l'étude de la constitution chimique de cette écorce, en retire :

- a) Un principe analogue à l'acide cathartique ;
 - b) Un glucoside qu'il appelle *avornine* ;
 - c) Un acide obtenu par dédoublement de l'avornine ;
- ainsi qu'une résine amorphe qui se produit simultanément.

En 1869, FAUST identifie la *ramnoxanthine*, l'*avornine* et la *franguline*, qui sont toutes trois une seule et même substance, à des degrés de pureté divers.

Il démontre que la *franguline* est un glucoside qui, en se dédoublant, donne un acide, l'*acide frangulique*.

LIEBERMANN et WOLDSTEIN ont constaté, en 1876, que l'acide frangulique était identique à l'*émordine*, substance que l'on retire des racines de rhubarbe, et qui serait la trioxyméthylanthraquinone.



SCHWABE, qui a repris, en 1888, cette étude, a constaté, en opérant sur 25 kilogrammes d'écorce de bourdaine, qu'elle contenait 10 grammes de *franguline* et 25 grammes d'*émordine* ; que la *franguline* se dédouble en donnant de l'*émordine* et de la *ramnodulcité*.

Il a constaté que l'émodine qu'il a obtenue est bien identique à celle retirée de la rhubarbe.

SCHWABE a encore trouvé dans l'écorce de bourdaine un principe amer amorphe résineux, une résine, de l'acide tannique.

Le *Rhamnus Wigbtii*, arbuste à feuilles glabres, à fleurs jaune verdâtre, croit sur les montagnes de l'Inde, à Bombay, Madras, Ceylan. Son écorce brune, souvent recouverte, à sa face extérieure, de lichens, est réputée dans les Indes comme tonique, astringente et laxative. On l'emploie sous forme de teinture alcoolique.

DAVID HOOPER a fait l'analyse de l'écorce du *rhamnus Wightii* qu'il a publiée en 1888, dans le *Pharmaceutical Journal*. Sa composition serait la suivante :

Matière cristalline	0,47
Résine brune soluble dans l'alcool.....	0,85
Résine rouge	1,15
Résine acide soluble dans l'éther.....	4,56
A. — Indifférente dans l'éther	3,80
B. — Indifférente dans l'éther	1,64
Tanin	2,63
Principe amer	1,23
Sucre réducteur	2,20
Sucre non réducteur	10,12
Acide malique	0,89
Acide cathartique	4,42
Extrait soluble dans l'eau.....	0,65
Matières albuminoïdes	6,67

Arabine soluble dans les acides.....	5,54
Cellulose	16,17
Subérine, lignose	16,18
Cendres	3,39
Humidité et pertes	0,38
	100,00

De même que le jujube, dont l'analyse a été faite par LATOUR, les autres rhamnus ont été l'objet d'analyses et de travaux chimiques, entrepris dans le but soit d'en extraire le principe purgatif, soit d'en retirer les matières colorantes qui sont très employées dans l'industrie.

Les graines des divers rhamnus sont désignées dans l'industrie sous le nom de graines d'Avignon, d'Espagne, de Morée, de Turquie, de Perse. Ces baies doivent être récoltées avant leur maturité et avoir une teinte verdâtre, caractéristique de leur bonne qualité ; lorsqu'elles vieillissent, elles noircissent et perdent leur principe colorant.

Leur décoction brune verdâtre laisse déposer au contact de l'air, après avoir passé au jaune, des paillettes d'un beau jaune d'or. On obtient, avec ces graines, une belle teinture jaune d'or, malheureusement peu solide.

Lorsqu'on écrase des baies de nerprun mûres et qu'on les laisse fermenter huit jours, on obtient un suc vert qu'on additionne de potasse ou d'alun ; on le concentre à l'état d'un sirop épais, que l'on renferme généralement dans des vessies où la dessiccation s'achève ; on obtient ainsi le *vert de vessie*. Le *vert de Chine* s'obtient de la même façon.

Le *Rhamnus Purshiana*, de beaucoup le plus important,

est un arbre pouvant atteindre de 5 à 7 mètres de hauteur, à feuilles alternes, à fleurs petites, blanches, à fruit ovoïde, noirâtre, croît sur les côtes américaines du Pacifique, surtout en Californie. Son écorce jouit d'une grande réputation en thérapeutique ; on la désigne, en général, sous le nom de *cascara sagrada* (écorce sacrée).

Elle se présente sous l'aspect de fragments de diverses grosseurs, lisses, extérieurement recouverts d'une couche blanchâtre qui s'enlève facilement, fréquemment marquée de taches de lichen. En dessous, sa surface est brun-violet ou brunâtre ; sa cassure est rougeâtre. Elle n'a pas d'odeur, mais présente une saveur amère caractéristique.

Cette écorce est employée comme laxatif pour combattre la constipation habituelle.

En Amérique, on l'emploie sous forme d'extrait fluide à la dose de 30 à 40 gouttes ; en France, sous forme de poudre, à la dose de 0 gr. 25. Administéré dans ces conditions, on obtient, quand l'écorce est de bonne qualité, une selle journalière. Lorsqu'on augmente les doses, le *cascara sagrada* donne des coliques très vives ; aussi, ne peut-on l'employer comme purgatif.

On a préconisé son emploi pour combattre les fièvres intermittentes et rémittentes ; en France, on ne l'a employé jusqu'à ce jour que pour ses propriétés laxatives.

CONSTITUTION CHIMIQUE DE L'ÉCORCE DE RHAMNUS PURSHIANA.

L'étude chimique du *Rhamnus Purshiana* a été faite

d'abord par PRESCOTT en 1879, qui y a signalé la présence de :

I. — Une *résine brune*, très amère, colorée en rouge pourpre très vif par une solution de potasse caustique. Cette résine se rencontre partout dans les couches moyennes et intérieures de l'écorce. Elle est peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool dilué, le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone. L'acide sulfurique concentré lui donne une coloration rouge sang. Elle peut être séparée de sa solution alcoolique par le noir animal.

II. — Une *résine rouge* presque insipide, prenant une belle coloration brune, dans une solution de potasse caustique ; insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool même dilué ; difficilement soluble dans l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone. L'acide sulfurique concentré lui donne une couleur rouge brun. Le noir animal ne l'isole pas de sa solution alcoolique. Elle siège surtout dans la partie subéreuse.

III. Une *résine jaune clair* ou corps neutre, insipide, colorée en rouge brun brillant par l'acide sulfurique bouillant, mais non par la potasse caustique. Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool à chaud, dans le chloroforme, le sulfure de carbone ; les réactifs ordinaires, les alcaloïdes sont sans influence sur ses solutions alcooliques.

IV. Un *corps cristallisable* retire des solutions dans l'alcool absolu sous forme de pyramides doubles et de quelques autres formes du système dimétrique. Ce corps est lentement soluble dans l'alcool absolu, peu soluble dans

l'alcool à 70°, soluble dans la benzine de goudron de houille. Il est neutre aux papiers réactifs.

V. Des acides *tannique*, *oxalique*, *malique*.

VI. Une *huile grasse*.

VII. Une *huile volatile*, peu abondante, ayant l'odeur caractéristique de l'écorce.

VIII. De la *cire*.

IX. De l'*amidon* en abondance.

LIMOUZIN a repris cette étude en 1885 et émis l'opinion que les corps résineux décrits par PRESCOTT ne sont que des dérivés de l'acide chrysophanique qui se rencontre en abondance dans l'écorce du *R. Purshiana*.

Pour WENZEL, il existerait dans cette écorce un glucoside de couleur orangée différent entièrement de la Franguline et de l'Emodine.

H.-F. MEIER et J. LE ROY-WEBER ont constaté, outre les éléments ci-dessus décrits, trois nouveaux corps dont l'influence au point de vue thérapeutique et physiologique est très important. Ce sont :

I. Un *ferment* qui existe dans beaucoup d'autres plantes, telles que le *R. Frangula*, les tomates vertes, le chou, la racine de réglisse. Ce serait ce ferment, contenu dans l'écorce fraîche du *R. Purshiana*, qui produirait les coliques et les douleurs épigastriques signalées par plusieurs médecins.

II. Un *glucoside* qui semble être spécial au *R. Purshiana*, car MEIER et LEROY-WEBER n'ont pu le trouver dans l'écorce du *R. Frangula*. Ce glucoside se dédoublerait dans l'es-

tomac en donnant le principe amer auquel ils attribuent les propriétés de l'écorce.

III. Des traces persistantes d'*ammoniaque*.

A tous ces principes découverts dans le cascara sagrada, R.-R. ECCLÈS est venu ajouter la présence d'un alcaloïde qui existe en très petite quantité puisqu'il faut 30 grammes d'extrait fluide pour en isoler quelques traces. ECCLÈS propose pour cet alcaloïde le nom de *Rhamnine*.

SCHWAB n'a pu retirer de l'écorce fraîche du cascara sagrada que de l'émodine et regarde ce corps comme provenant du dédoublement du glucoside signalé par WENZEL.

Il ressort manifestement de cette étude qu'une étude chimique nouvelle s'imposait notamment pour le *Rhamnus Purshiana*, le seul qui soit resté d'usage courant dans la pratique médicale.

Que peut-on attendre, en effet, de plantes dont la composition varie suivant l'âge, l'altitude où elles ont poussé, l'état du sol, etc., etc. ?

Les effets sont tantôt nuls, tantôt éméto-cathartiques (bourdaine), tantôt cathartiques (cascara sagrada), suivant la prédominance des ferments du glucoside et surtout des résines, et cela quelles que soient les préparations, extraits fluides, sirop, liqueur ou extraits obtenus par des procédés les plus perfectionnés ? Toutes ces préparations sont forcément la représentation de l'écorce employée, d'où les effets nuls ou exagérés accompagnés de ténésme, épreintes, etc., que l'on constate trop souvent.

Au cours de recherches entreprises en vue d'isoler l'al-

caloïde signalé par ECCLÈS, et qu'il a nommé *ramnine*, LEPRINCE a constaté qu'il existait, non pas trois résines, mais une seule, à divers états d'oxydation, suivant l'âge de la plante, sa récolte, et il a extrait du cascara un corps nouveau, cristallisé, et qui paraît être le principe utile de cette plante et qu'il a dénommé *cascarine*.

LA CASCARINE

Extraction. — On épuise l'écorce de cascara sagrada, grossièrement pulvérisée et desséchée, par l'eau bouillante alcalinisée par du carbonate de soude, on centralise la liqueur obtenue par l'acide sulfurique. Il se produit un abondant dépôt que l'on sépare par filtration.

La liqueur filtrée est évaporée à une douce chaleur ou mieux dans le vide.

Pendant l'évaporation, il se forme un dépôt ; on le redissout dans l'eau alcalinisée et l'on précipite à nouveau par l'acide sulfurique.

Le produit provenant de l'évaporation des liqueurs, légèrement acide, est un mélange complexe qui contient avec la cascarine des produits d'oxydation et d'hydratation peu solubles dans l'alcool.

Pour isoler un principe défini, on peut suivre deux voies :

1^o On épuise l'extrait préalablement desséché à 50 degrés par l'acétone ; la solution, peu colorée, est séparée par filtration des résidus insolubles ; on ajoute de l'acide sulfurique et après quelques heures de contact, on verse la solution acétonique dans une grande quantité d'eau chaude.

Après une heure de repos, il se rassemble au fond du vase un dépôt brun verdâtre ; on le recueille sur un filtre, il est de nouveau soumis au même traitement que le précédent. Après deux à trois purifications, on obtient une substance jaune composée d'aiguilles microscopiques.

2^o Toutes ces purifications successives ont pour but de débarrasser la cascarine, surtout de l'huile fixe et de l'huile volatile ; elles l'accompagnent naturellement, et ce n'est que par des purifications répétées que l'on parvient à les éliminer. Cependant, si à l'extrait on ajoute directement de l'acide sulfurique et si l'on abandonne le tout à lui-même pendant quelque temps, toutes ces substances sont modifiées et même détruites, et il reste un résidu qui, lavé et séché, est friable et de couleur brun verdâtre.

Ce résidu, épuisé au réfrigérant ascendant par le pétrole, abandonne la cascarine cristallisée.

Propriétés. — La cascarine se présente sous forme d'aiguilles prismatiques d'un jaune orange à teintes variables. Certains échantillons sont nettement rouges, sans trace de jaune. La coloration dépend du degré d'hydratation et probablement aussi de l'éthérification.

En effet, la cascarine, en tant que phénol diatomique, peut engendrer des éthers ou produits de condensation ; en tout cas, la coloration se manifeste pendant la dessiccation, surtout si le lavage n'a pas été effectué avec soin et si les cristaux retiennent de l'acide sulfurique.

Elle est inodore, insipide, soluble en rouge foncé dans la potasse, la soude ou l'ammoniaque ; elle se dissout dans

l'alcool en le colorant en jaune, dans le chloroforme, peu dans l'éther sec ; elle est insoluble dans l'eau. Desséchée à 50 degrés, et ensuite au-dessus de l'acide sulfurique, elle donne à l'analyse des nombres qui s'accordent avec la formule $C^{12}H^{10}O^5$.

	Trouvé :	Calculé pour la formule $C^{12}H^{10}O^5$
C	61,25	61,53
H	4,40	4,27
O	34,35	34,20

Action de la chaleur. — Soumise à l'action de la chaleur, la cascarine perd peu à peu sa coloration jaune ; elle abandonne de l'eau, et passe par les diverses teintes que nous avons signalées plus haut. Vers 200°, elle fond en se décomposant ; à 300° la décomposition est complète et l'on obtient un résidu charbonneux.

Action de la potasse. — On fond à une douce chaleur une partie de cascarine avec dix parties de potasse. Après refroidissement, on épuise par l'eau et la solution aqueuse acidulée par l'acide sulfurique est agitée avec l'éther. Par évaporation de ce dernier, on obtient une substance blanche cristallisée qui donne les réactions de la phloroglucine.

Hydrate. — $C^{12}H^{10}O^5H^2O$. — Quelle que soit la modification colorée de la cascarine, il est facile de revenir à une substance définie et toujours identique à elle-même en procédant comme il suit :

Les cristaux sont dissous dans deux fois leur poids d'a-

cide acétique cristallisable, la solution est chauffée à l'ébullition au réfrigérant ascendant pendant une heure, puis on distille la majeure partie de l'acide, et on précipite le résidu par une grande quantité d'eau chaude. La cascarine se dépose alors sous forme de cristaux microscopiques qu'il suffit de laver à l'eau distillée, et de sécher à l'air pour les obtenir purs.

L'hydrate à sec se présente sous forme d'une poudre cristalline de couleur jaune verdâtre, fusible à 200 degrés, possédant les mêmes propriétés que la cascarine anhydre, au contact de l'air, elle absorbe l'humidité, et donne une masse brune fusible à 150 degrés, et ayant les caractères de l'extrait alcalin de cascara.

Desséchée au dessus de l'acide sulfurique, elle a donné à l'analyse les nombres suivants :

Trouvés :		Calculé pour la formule
		$C^{12}H^{10}O^5$
C	56,30	56,47
H	4,70	4,76
O	39,00	38,77

Ether diacétique. — $C^{12}H^8O^3 (C^2H^3O^2)^2$. — On introduit dans un ballon une partie de cascarine, une partie d'acétate de soude fondue, on ajoute quatre parties d'anhydride acétique, et l'on chauffe au réfrigérant à reflux pendant quelques heures ; par refroidissement, le liquide se prend en une masse cristalline, on épuise par l'éther et le résidu, comprimé entre les doubles de papier Joseph, est dissout dans l'alcool bouillant et décoloré avec

le noir, et la solution bouillante est versée dans une grande quantité d'eau chaude. Il se sépare une masse cristalline composée d'aiguilles jaunes.

L'éther diacétique est en aiguilles jaunes, insolubles dans l'eau et dans l'éther, moins soluble dans l'alcool, que la cascarine. Chauffé avec de l'eau de baryte, il est divisé en cascarine et en acide acétique ; desséché à une douce température, il fond à 186 degrés.

Il donne, à l'analyse, les chiffres suivants :

Trouvés :		Calculés pour la formule
		$C^{12}H^8O^5 (C^2H^5O^2)^2$
C	58,30	58,35
H	4,40	4,26
O	37,30	37,21

Action de l'ammoniaque. — On dissout la cascarine dans l'alcool, on dirige un courant rapide de gaz ammoniac. La solution s'échauffe, on refroidit, et quand la saturation est complète et que le liquide commence à se troubler, on arrête le courant de gaz. Il se dépose des cristaux, que l'on sèche rapidement entre les doubles de papier Joseph. Au contact de l'air, ces cristaux abandonnent le gaz ammoniac. Enfermés dans un flacon, ils se décomposent lentement en une matière noire.

Cette combinaison est représentée par la formule $C^{12}H^8O^5 (A^2H^3)^2$.

En outre de la cascarine, LEPRINCE a encore trouvé, dans l'écorce du cascara sagrada :

Une *huile volatile* ;

Une huile fixe ;
Une résine brune ;
Une résine rouge ;
De la chrysarobine ;
De l'acide chrysophanique ;
De l'émodine.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DU CASCARA SAGRADA ET DE LA CASCARINE

A l'instigation du professeur S.-P. BOTKIN, TCHELTZEFF a entrepris une série d'expériences sur les chiens en vue d'élucider l'action de l'extrait fluide de cascara sagrada sur l'économie animale.

Les résultats publiés dans la *Ejened Klin. Gazette* (1884) peuvent être ainsi résumés :

A la dose de 4 à 10 cc., le Cascara Sagrada excite la sécrétion du suc gastrique et l'augmente pendant la digestion.

Elle augmente aussi la sécrétion du suc pancréatique.

Elle excite et augmente la sécrétion de la bile.

Elle n'a pas d'action sur la sécrétion salivaire.

L'administration de 25 à 30 cc. d'extrait a provoqué des selles mais pas de diarrhée.

Introduit dans le sang, le Cascara détermine une dépression extrême et un abattement général et prolongé des forces de l'animal en expérience ; la pression artérielle tombe rapidement et considérablement.

Pour AUG. C. ZEIG.

La résine rouge qui se trouve dans l'écorce (5, 4 %) est inerte au point de vue physiologique.

De même la résine brun jaunâtre.

La résine brun noirâtre est la plus active des résines isolées.

H. F. MEIER et LEROY WEBER ont observé que lorsqu'on administre seules les résines de Cascara Sagrada, alors même qu'on les administre aux mêmes doses que l'extrait fluide ou solide, leur action est considérablement affaiblie.

Les mêmes auteurs pensent que les propriétés laxatives sont dues aux résines, tandis que les propriétés toniques ont pour facteur le principe amer cristallisé.

Si MEIER et LEROY WEBER ont découvert dans le Cascara Sagrada un ferment auquel ils attribuent l'action irritante de certaines préparations de cette plante, s'ils ont constaté après WENZEL l'existence d'un glucoside contenant les principes toniques de la plante ; si ECCLÈS a trouvé des traces de Rhamnine, il faut bien avouer qu'aucune étude n'a été faite pour affirmer si l'un quelconque de ces derniers principes constituants possédait les propriétés pour lesquelles on emploie surtout le Cascara, c'est-à-dire, une action sinon laxative, du moins coprogogue à doses physiologiques, sans occasionner de troubles nerveux (coliques, épreintes, etc.) des viscères digestifs.

Afin d'élucider complètement la question et déterminer définitivement quels sont les principes réellement actifs, médicamenteux pour ainsi dire et quels sont les principes utiles du Cascara Sagrada, le D^r LAFFONT a expérimenté

sur l'animal et sur l'homme les corps suivants trouvés par
LE PRINCE dans l'écorce du Cascara Sagrada :

Huile volatile ;

Huile fixe ;

Résine brune ;

Résine rouge ;

Cascarine.

CHAPITRE V

Physiologie

I. — Action de l'huile volatile

Exp. I. — Jeune chien de six mois, pesant 3 k. 500.

Au moyen d'une seringue à longue canule, on injecte dans l'estomac dix gouttes de solution étherée d'huile volatile.

Quinze minutes après, l'animal, après avoir présenté de l'agitation et de la salivation, est pris de vomissements successifs à cinq reprises différentes, puis paraît plus calme.

Pas de garde-robes consécutives.

Exp. II. — Chienne de petite taille, âgée de deux ans, 4 kil. 500.

Injection intra-stomachale de quinze gouttes solution étherée d'huile volatile, l'animal étant à jeun.

Cinq minutes après, vomissement blanchâtre.

Quinze minutes après, vomissement douloureux, sanguinolent.

Une heure après, garde-robe dure ; l'animal étant remis dans sa cage, on constate, trois heures après, qu'il a des selles diarrhéiques non sanguinolentes.

Conclusion : l'huile volatile est nauséuse, émétique, irritante.

II. — Action de l'huile fixe

Exp. I. — On fait pénétrer à travers une fistule gastrique d'un chien préparé à cet effet depuis trois semaines, 10 centigr. d'huile fixe de cascara sagrada dissous dans 5 gr. d'huile d'olive. L'animal pèse 8 kil. 100.

L'animal, observé pendant deux heures, ne paraît pas incommodé.

Comme il était à jeun, on lui donne à manger. Un quart d'heure après ce repas, l'animal vomit, puis salive abondamment; une heure après, garde-robe dure, puis successivement, dans l'espace de deux heures, trois garde-robes de plus en plus diarrhéiques.

Exp. II. — Sur un chien de 9 kil. 400, venant de manger depuis une heure, on fait pénétrer par la sonde 20 centigr. d'huile fixe dissous dans 15 gr. d'huile d'olive, puis environ 100 gr. de lait pour nettoyer la sonde.

Aussitôt après, vomissements alimentaires, mais qui peuvent être attribués au sondage.

Ensuite, l'animal se frotte le museau, cherche à boire, salive abondamment et vomit deux fois en trente-cinq minutes. Pas de garde-robes consécutives, l'huile fixe ayant été rejetée totalement lors du premier vomissement.

Conclusion : L'huile fixe présente les mêmes caractères nauséux et irritants que l'huile volatile.

III. — Action de la résine brune

Exp. I. — L'expérimentateur absorbe le matin à jeun, après une garde-robe ordinaire, 30 centigrammes de résine brune pulvérisée enfermés dans un cachet médicamenteux.

Il n'observe aucun symptôme nauséux, aucune colique, aucun trouble de l'appétit et il peut vaquer à ses occupations ordinaires toute la journée sans rien remarquer d'anormal. Le soir, au moment du coucher, il ressent comme un besoin naturel de défécation et il obtient une selle plus molle qu'à l'ordinaire, verdâtre et abondante et qui n'est suivie d'aucune épreinte, d'aucune ténésie. Le lendemain, la garde-robe ordinaire est plus molle, plus verdâtre qu'à l'ordinaire.

Exp. II. — On donne à une dame obèse un cachet de 0,30 centigr. de résine brune; cette dame allant difficilement à la garde-robe et seulement avec des lavements, on l'engage à s'en abstenir ce jour-là. Toute la journée se passe sans que rien d'extraordinaire se produise. Au moment du dîner, elle ressent un besoin naturel de se présenter à la garde-robe où elle obtient une selle abondante, demi-dure, de coloration vert brunâtre. Le lendemain matin, sans avoir ressenti aucun trouble pendant la nuit, la même dame obtient une nouvelle

garde-robe semblable à celle de la veille au soir, et demande alors de lui procurer de ces merveilleux cachets.

Exp. III. — Chien à fistule gastrique. — On fait pénétrer dans l'estomac, à travers la fistule gastrique, 20 centigr. de résine brune dissous dans 10 centimètres cubes de solution manométrique de bicarbonate de soude. L'animal, qui n'a pas eu de garde-robe depuis la veille, la dernière avant ayant été dure, crétacée, est remis en cage et nourri comme à l'ordinaire. Le soir, on remarque dans la cage une garde-robe demi-dure, jaune brun, entremêlée de parties verdâtres foncées.

Le lendemain, les fèces rendus ont la même consistance demi-dure, mais uniformément jaune vert.

Exp. IV. — Au même chien, on introduit par sa fistule gastrique, 30 centigr. de résine brune dissous dans 10 centimètres cubes de solution manométrique de bicarbonate de soude. Cinq heures après, garde-robe jaune vert plus clair, mais consistante ; le soir à 7 heures, lorsqu'on quitte l'animal, il a encore une garde-robe jaunâtre molle, mais non diarrhéique.

Conclusion. — La résine brune n'est pas nauséuse ; elle a une action copragogue lente, devenant légèrement laxative à haute dose. Cette action copragogue paraît être consécutive à une action cholagogue, comme l'indique la coloration des fèces. Or, dans cette résine on n'a chimiquement observé que la présence en grande abondance de la cascarine. Et c'est certainement à ce produit chimiquement défini qu'est due l'action primitivement cholagogue et consécutive-ment copragogue qui a été constatée dans l'administration de la résine brune.

IV. — Action de la résine rouge

Cette résine n'est pas du tout la résine rouge de Prescott, car elle se colore en rouge cerise dans les solutions alcalines, tandis que la résine de Prescott se colore en brun vif lorsqu'elle est pure, ne prenant la coloration cerise vif ou pourpre que par l'addition de cascarine. Il n'est donc pas étonnant qu'aux doses de 50 centigrammes ne produisant aucun effet sur l'adulte, elle produise sur des chiens

de 7 à 9 kil. des effets cholagôgues et copragogues semblables à ceux que produisent 20 centigr. de résine brune.

Exp. I. — Chien de 6 kil. 500. — On fait pénétrer dans l'estomac 20 centigr. de résine rouge dissous dans 10 cent. cubes de solution manométrique de bicarbonate de soude.

L'animal, observé toute la journée, ayant rendu avant l'expérience une garde-robe dure, ne présente rien d'anormal ; remis en cage, il n'a le lendemain rendu aucune matière.

Exp. II. — Chez le même chien et par le même procédé, on administre 50 centigr. de résine rouge. Cinq heures après, garde-robe moins dure que la veille, colorée en jaune brun ; le lendemain, garde-robe nouvelle naturelle jaune clair et de consistance normale.

Exp. III. — Chien de 9 kil. 200. — Par le même procédé, on fait pénétrer dans l'estomac 0,50 cent. de résine rouge ; l'animal n'a pas été à la garde-robe depuis la veille. Le soir, garde-robe blanchâtre, dure, crétacée ; l'animal qui n'a rien présenté d'anormal dans ses habitudes, et a mangé après l'expérience, est remis en cage jusqu'au lendemain à 11 heures du matin, il rend de nouveaux fèces qui ne sont plus excessivement durs et crétacés, mais de consistance ordinaire, colorés en brun. Nourri comme à l'habitude, il rend le lendemain une garde-robe semblable à celle de la veille, c'est-à-dire colorée.

V. — Action de la cascarine

Exp. I. — L'expérimentateur prend, le matin à jeun, 10 centigr. de cascarine incorporés à du miel. La journée se passe sans rien de particulier. Le lendemain, après une garde-robe habituelle, il prend une nouvelle dose de 10 centigr. ; le soir, n'ayant rien observé de particulier, il s'administre une nouvelle dose de 10 centigr. A l'heure habituelle de la garde-robe, on constate que les matières fécales sont plus foncées qu'à l'ordinaire. Avec une dose de 20 centigr. de cascarine, l'expérimentateur est éveillé la nuit, non par des coliques, mais par un besoin impérieux d'aller à la garde-robe. On obtient une selle demi-diarrhéique, franchement bilieuse. Le lendemain, nouvelle selle bilieuse, mais plus consistante. Pendant toute cette période, aucun symptôme d'embarras gastrique, nausées, coliques ou inappétence n'a été observé.

Exp. II. — M. B..., 57 ans, robuste, ayant un embonpoint assez prononcé, poids 80 kilogr. A l'examen, ce malade, se plaignant de constipation habituelle, avec appétit très accentué, souffrant souvent d'une sensation de pesanteur dans le côté droit, présentait un foie débordant de plus d'un doigt les fausses côtes, avec bord régulier, facilement palpable. Pensant que la constipation, symptôme de dyspepsie intestinale, était occasionnée par un défaut de sécrétion de la bile, attendu surtout que les évacuations alvines irrégulières étaient constituées de matières variables comme consistance et comme coloration ; certaines parties très dures et formant comme des nœux, ayant une coloration noirâtre, tandis que la nappe enveloppante, moins dure, quelquefois molle, était d'un gris jaunâtre, on résolut de donner la cascarine à ce malade, 10 centigrammes.

M. B... prend le matin à jeun une première dose de cascarine ; demi-heure après, soit parce qu'il n'était pas allé à la garde-robe depuis deux jours, soit par réflexe suggestif, il obtient une selle, ou mieux, une défécation composée de nodules petits et durs, brun noirâtre. Une heure après, nouvelle selle muqueuse. Le malade est enchanté de ces résultats. Le malade prend le soir une nouvelle dose de cascarine, le lendemain une troisième et le soir une quatrième, sans effet, du reste. Le jour suivant, il rend naturellement une selle moulée, uniformément colorée, sans effort, sans fatigue. Le soir, il prend le dernier paquet de cascarine qu'on avait pu mettre à sa disposition. Le lendemain, nouvelle selle semblable à celle de la veille et l'effet s'est continué trois jours.

Exp. III. — Sur un chien à fistule, on fait l'expérience suivante : Après l'avoir nourri pendant cinq jours avec de la viande, très peu d'eau et lui avoir donné une grande quantité d'os à ronger pour obtenir une constipation ou, du moins, des matières concrètes, dures, crétacées, blanchâtres et presque décolorées, avec nodules noirs, le matin on fait pénétrer par la canule 10 centigrammes de cascarine dissoute dans 10 cent. cubes de solution manométrique de bicarbonate de soude. Le soir, même administration d'une dose égale. Le lendemain, aucune défécation n'étant survenue, on administre une nouvelle dose semblable aux autres. Vers deux heures, première défécation dure, blanchâtre, crétacée, avec rognon volumineux, présentant des stries sanglantes, comme cela s'observe souvent chez les chiens constipés ayant mangé des os. Le soir, vers cinq heures,

défécation demi-dure, facile, colorée en vert jaune. L'animal prend comme nourriture la pâtée que l'on prépare ordinairement pour les chiens. Le jour suivant, on trouve au matin une défécation demi-dure, jaunâtre, uniformément colorée ; le soir, nouvelle défécation de consistance normale, également colorée en jaune verdâtre. Le surlendemain, deux jours après l'administration de la cascarine, l'animal ayant reçu la même nourriture, rend de nouveau dans la journée deux selles normales, de même consistance et toujours uniformément colorées.

Conclusion : La cascarine est le seul produit morphologiquement définie du cascara sagrada et le seul ayant une action nettement localisée sur les organes digestifs, du moins sur le foie, glande annexe du système digestif. Son action, du moins à petite dose, est lente, mais efficace, et son effet se continue assez longtemps. Cette substance dont les caractères organoleptiques sont nuls, n'a pas d'effets réflexes ou de retentissement sur les autres systèmes de l'économie. Elle ne provoque ni bourdonnement d'oreilles, comme le salicylate de soude, ni dégoût, comme l'huile d'olives prise à haute dose et ne nécessite pas de précautions comme le calomel.

A notre avis, les selles obtenues tardivement ne tiennent pas à l'action de la cascarine sur les parois intestinales, dont elle exciterait la contractilité, mais bien plutôt à l'écoulement de la bile qu'elle provoque à petites doses répétées. La bile est alors l'excitant de la tunique intestinale dont les mouvements péristaltiques sont accrus et, consécutivement, la cascarine, primitivement cholagogue, devient copragogue à ces doses minima. Même aux doses de 1 gramme, elle ne provoque ni nausées, ni coliques, ni diarrhée sérieuse, ni cuisson, ni épreintes, ni constipation consécutive.

ELIMINATION DE LA CASCARINE

On a cherché si la Cascarine était éliminée en nature par les urines, et, dans ce but, on a d'abord recherché si la Cascarine dissoute dans des urines alcalines, *in vitro*, présentait ses caractères colorimétriques normaux. Ses caractères

sont intacts, la Cascarine se dissout en pourpre vif dans des urines alcalinisées avec de la potasse.

Cela fait, on a procédé à l'examen méthodique des urines émises après absorption d'une assez forte dose de Cascarine, soit 50 centig. qui n'ont produit qu'un effet laxatif et ont provoqué trois selles normales, non diarrhéiques, sans coliques.

On n'a pu déceler la présence de la Cascarine dans les urines. On peut donc penser que la Cascarine est décomposée dans l'organisme. La seule observation, d'ailleurs très incertaine qui ait été faite, est que les urines présentent une coloration jaune plus foncée, mais pas du tout rougeâtre comme cela s'observe après l'absorption de l'acide chrysophanique.

PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DES PRODUITS DE L'ÉCORCE DE CASCARA SAGRADA

La *résine rouge* présentant tous les caractères signalés par PRESCOTT est la seule résine nettement définie : elle est inactive.

La *résine brune* du même auteur ne serait qu'un mélange de résine rouge avec de la Cascarine, et probablement de l'huile fixe. Cette dernière est très amère, lui communique des propriétés irritantes et même drastiques, parfois dangereuses, ainsi que l'ont signalé C. M. FENN, E. F. GREEN.

L'extrait fluide de Cascara Sagrada (Formula 1887 de la Pharmacopée américaine) paraît être une solution de

résine rouge et de Cascarine, absolument dépourvue d'huile fixe irritante et du principe amer irritant, si tant est que le principe amer soit distinct de l'huile fixe, ce dont nous ne nous sommes pas assurés et que nous admettrons après les recherches de H. F. MEIER et de LEROY WEBER qui en fait un produit de la décomposition sous l'influence du ferment découvert par eux, du glucoside découvert et décrit par WENZELL.

Il n'est donc pas étonnant que cet extrait fluide de Cascara Sagrada produise les meilleurs effets cholagogues et copragogues sans aucun effet drastique, sans provoquer ni coliques, ni épreintes, ni ténésme, puisque, en somme, c'est une solution alcoolique de cascarine, principe actif et de résine rouge inerte.

L'*huile volatile* jaune, très amère, d'odeur vireuse, est nauséuse, irritante et drastique.

L'huile fixe brune, excessivement amère est également nauséuse, irritante et drastique.

C'est à leur présence dans les extraits ou dans les résines employées, que sont dûs les accidents signalés au point de vue clinique par C. M. FENN, par G. E. F. GREEN, par R. G. COTTER et au point de vue physiologique, par M. COMBEMALE.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE LA CASCARINE.

La Cascarine est entrée très rapidement dans la thérapeutique depuis que le Professeur BOUCHARD, au nom du

Professeur FRIEDEL l'a présenté à l'Institut dans la séance du 1^{er} août 1892.

Les principes drastiques existent dans l'écorce de Cascara, mais non plus dans la Cascarine ; c'est à cette dernière que sont dévolus tous les effets utiles du Rhamnus Purshiana sans aucun de ses inconvénients. La clinique a corroboré les données de la physiologie : DUJARDIN-BAUMETZ, dans ses conférences de l'hôpital Cochin, déclare que la cascarine est une véritable conquête thérapeutique : « Avec elle, on évite, dit-il, tout effet irritant et l'on obtient les mêmes résultats laxatifs. » LEMOINE, de Lille, CHARLES, de Liège, AUD'HOUI, TISON se sont prononcés plus nettement encore.

La cascarine ne purge ni par osmose, ni par irritation ; tout comme le calomel, elle possède une action primitive sur le foie, sans danger congestif pour l'intestin. Elle est d'abord cholagogue puis copragogue, et aussi bactéricide parce que cholagogue, la bile étant la sécrétion viscérale antimicrobienne par excellence.

LAFFONT a reconnu que la cascarine accélère le travail digestif dans toutes ses phases, régularise les mouvements et stimule les sécrétions du tube digestif et de ses annexes ; elle s'adresse à la fois au défaut de sécrétion et à la perte de tonicité qui sont les deux grandes causes de la constipation.

BOTKIN a prouvé (sur les animaux) que les préparations de cascara excitent la sécrétion gastrique, ainsi que les sécrétions de la bile et du suc pancréatique, à la façon d'un

toni-stimulant ; mais c'est la remarquable étude de LAF-FONT qui a surtout donné la clef du problème : LAFFONT a montré que l'action nettement localisée sur le foie et les glandes digestives était la caractéristique de la cascarine. Elle agit, dit-il, lentement, mais avec efficacité et ses effets se continuent longtemps sans inconvénients.

Elle agit comme excitant de la tunique intestinale à la faveur d'un plus grand écoulement biliaire ; essentiellement et primitivement cholagogue, ce n'est que secondai-rement et comme conséquence physiologique qu'elle assure l'exonération intestinale. Elle agit donc sans artifices ni violences, uniquement en restaurant les processus digestifs normaux.

Le professeur LEMOINE accorde à la cascarine ses pré-férences à cause de ses résultats toujours bons, de sa valeur identique et de sa parfaite tolérance.

La cascarine ne cause jamais d'hypersécrétions glaireuses et sanguinolentes ; elle ne congestionne pas les plexus hémor-roidaires, ni les organes génitaux voisins ; elle évite les débâcles irritatives et les coliques dues à l'entérospasme. En dépit d'une action cholagogue et excitomotrice hors de pair, les selles cascariniennes restent molles et louables. Un courant biliaire s'établit qui désagrége les matières, lubrifie la muqueuse et fait glisser le bol fécal. Bien diffé-rente des drastiques, dont l'abus transforme couramment en maladie véritable ce qui n'est qu'une infériorité, la cascarine triomphe de la pléthore veineuse des arthritiques grâce à une action angiotonique qui réveille, aussi sûre-

ment que l'aloès, et sans ses inconvénients trop connus, l'inertie utéro-ovarienne chez la jeune fille chlorotique, comme la circulation pelvienne chez les hémorroïdaires.

La constipation habituelle. — L'idée qui se présente tout d'abord au médecin inexpérimenté, dit TROUSSEAU, c'est de purger, quand il y a constipation ; c'est là une pratique défectueuse, car loin de modifier heureusement la constipation, les purgatifs l'augmenteront et finiront par la rendre invincible. Ils ne doivent être employés qu'à titre de moyens auxiliaires, lorsque l'atonie a produit une accumulation de matières fécales dont on ne peut espérer débarrasser autrement l'intestin.

Il y a du vrai dans cette proposition, qu'on répète volontiers après TROUSSEAU, que la constipation ne doit pas être attaquée isolément, symptôme habituel de l'hypers-thaïre gastrique et surtout d'une évacuation trop lente de l'estomac : ce sont ces états qu'il convient de traiter par une alimentation et une hygiène spéciales. Mais traiter n'est pas toujours guérir, et comme la coprostase offre des dangers sérieux, il importe de l'éviter, même en employant des purgatifs. Outre que l'on sait peut-être mieux tirer parti aujourd'hui des purgatifs à faible dose, il semble que dans un assez grand nombre de cas le laxatif devient pour le dyspeptique un *modus vivendi* auquel il convient parfois de se rallier, en évitant les écarts et les inconvénients par le choix judicieux des substances purgatives, par la recherche de la dose minima efficace, par leur alternance et en évitant la répétition exagérée.

La constipation mal soignée est féconde en conséquences sérieuses : hémorroïdes et fissures, varicocèles et varices, hernies, prolapsus rectales chez les enfants, chute de la matrice chez la femme, ruptures vasculaires chez le vieillard. Bien des troubles sexuels (métrite, cystite, prostatite, spermatorrhée) sont créés ou entretenus par l'inertie du rectum. Enfin, sans être fréquente, l'occlusion intestinale est un méfait ordinaire de la constipation négligée.

La dyspepsie, la neurasthénie, l'état dyscrasique (même physiologique) guettent les constipés chroniques et le dogme actuel de l'auto-intoxication nous en fournit la clef pathogénique.

La constipation est fréquente chez la femme enceinte, elle provoque alors certains accidents dûs à l'anorexie, à la fièvre, aux vomissements incoercibles, aux varices. Elle peut même préparer l'avortement par l'intermédiaire de la congestion utérine et cette éventualité semble surtout menaçante chez les primipares et pendant les premiers mois de la grossesse.

Les malaises, la céphalée, l'inappétence et le dégoût des aliments, l'insomnie, l'inaptitude au travail et l'irritabilité de caractère, une langue saburrale avec abdomen météorisé, etc., caractérisent un genre de constipation qui est loin d'être exceptionnel.

La physiologie et la clinique ont contrôlé et confirmé les bons résultats obtenus par l'emploi de la cascarine dans les différentes formes de la constipation, que nous venons

d'énumérer rapidement, et aussi dans les troubles digestifs car elle jouit du pouvoir apéritif des amers.

Doses. — Pour traiter la constipation rebelle, il faut des doses de cascarine et aussi une durée variable suivant les cas. Le mieux est de contrôler jour par jour les effets de la cascarine sur les divers sujets. Lente et sage graduation dans les doses, telle est la formule générale. La constipation ne s'installe pas en un jour, on ne saurait la déloger par un simple expédient.

La cascarine, jouissant effectivement d'un certain pouvoir cumulatif, il arrive qu'on en donne plusieurs fois de suite 10 centigrammes sans résultat et l'on voit des effets cholagogues intensifs se manifester après quelques jours et l'effet laxatif s'établir à demeure d'une façon satisfaisante.

La cascarine s'administre chez l'enfant à partir de deux ans, à la dose moyenne de 1 à 5 centigrammes selon l'âge ; chez l'adulte, on peut donner de 10 à 30 centigrammes par jour.

Quant au Cascara Sagrada, il s'administre :

1^o *Poudre*, 0,25 à 0,75 centig. en cachet de 0,25 ou en dragée de 0,125.

2^o *Extrait fluide* représentant son poids de la plante, 20 à 40 gouttes par jour pour l'adulte ; suivant Stokvis on enlève à l'extrait fluide son goût amer en le mélangeant avec de la magnésie calcinée.

3° *L'extrait alcoolique* (Codex) se prescrit à la dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 60, soit en sirop, soit en pilules de 0,15 à 0,20 centigr.

4° *Teinture* (Codex) se donne à la dose de XXX à XL gouttes.

CHAPITRE VI

Observations

ICTÈRE (*observ. personnelle*)

1^{re} observation. — Mme J..., âgée de 34 ans, déjà souffrante depuis quelques jours, tombe tout à fait malade le 1^{er} novembre. Fatigue, vomissements, courbature, mal de tête, douleurs musculaires au point de ne pouvoir se mettre à genoux. Le 2 novembre, teinte sub-ictérique des sclérotiques qui s'accroît les jours suivants au point de devenir bientôt une jaunisse de couleur très foncée.

Ce qu'il y avait de plus pénible dans cet état, c'étaient les vomissements qui ont duré six jours et qui empêchaient les purgatifs d'agir. Ces vomissements n'ont cessé que le jour où la malade a pu avaler en dix fois deux tasses à café d'eau de sedlitz artificielle. Cependant les urines restent couleur acajou et les selles sont décolorées.

Le mercredi soir 7 novembre, la malade prend deux pilules de cascarine et elle continue d'en prendre deux chaque soir.

Dès le dimanche suivant, les garde-robes se régularisent, l'état général devient meilleur, la malade peut s'alimenter tout en suivant son traitement, si bien que le 16 novembre, les urines restent encore couleur acajou, mais les garde-robes perdent leur couleur grise et deviennent plus foncées et un peu jaunes.

Cette amélioration persiste et quelques jours après la malade pouvait reprendre ses occupations habituelles.

Dans ce cas, la cascarine, outre son action coprogogue, a eu une action cholagogue manifeste qui a fait réapparaître rapidement le cours de la bile.

2^e Observation. — Observation recueillie par M. Attaix, interne

du service. I.. Anna, cuisinière, 26 ans, entre à l'hôpital Saint-Joseph (service du Docteur Tison), pour un ictère.

Antécédents héréditaires : Son père, âgé de 66 ans, et sa mère, de 54, sont bien portants. Ses deux frères de 22 et 20 ans et ses deux sœurs, 19 et 17 ans, sont également bien portants.

Antécédents personnels. — Elle a été réglée à 15 ans et elle l'est régulièrement depuis. L'année dernière elle eu a la fièvre typhoïde.

Sa maladie a débuté, il y a six mois, par un peu d'ictère sur les sclérotiques, ictère qui a augmenté graduellement. A ce moment, elle a ressenti une douleur continue à l'épigastre avec nausées et vomissements bilieux et abondants. Ces vomissements ont continué tous les matins pendant quinze jours. La malade avait alors une inappétence complète avec constipation (trois jours sans selles).

La malade a été mise au régime lacté, a pris du bicarbonate de soude et des purgations salines.

La semaine suivante, l'ictère avait un peu diminué, mais après quelques jours, il a réapparu comme primitivement.

A son entrée, la malade a une teinte ictérique intense, elle n'a plus de nausées et elle n'a pas de démangeaisons cutanées. Elle a un peu d'appétit, mais les selles sont décolorées, blanches, et les urines sont abondantes et foncées (couleur acajou).

Comme traitement, on lui donne deux cuillerées à bouche de glycérine par jour, du bicarbonate de soude et le régime lacté exclusif.

Pendant huit jours, l'ictère reste stationnaire. Les garde-robes sont régulières, mais complètement décolorées.

[Du 26 au 29 octobre, l'ictère diminue et les garde-robes se colorent un peu.

[Le 30 octobre et les jours suivants, l'ictère augmente, les garde-robes redeviennent grisâtres, les nausées réapparaissent et il y a constipation.

Le 6 novembre, la malade prend deux pilules de cascarnine le soir ; le lendemain elle a une garde-robe abondante.

Le 7 et le 8, elle prend également deux pilules, mais sans aucun résultat. Elle continue les jours suivants. A partir du 13, les garde-robes se colorent en jaune, mais l'ictère ne diminue pas jusqu'au 18. Mais, à partir de cette époque, il diminue graduellement et les matières se colorent de plus en plus. La malade sort guérie le 24 novembre.

3^e Observation (*personnelle*).— Mme B..., marchande de chevaux, âgée de 38 ans, a fait deux fausses couches et a eu un enfant à terme qui est mort vers l'âge de six mois. Elle a, à certaines époques, présenté des symptômes d'éthylisme. Sous prétexte que le vin, l'eau-de-vie et les liqueurs donnent des forces, elle en prenait un peu trop. Elle éprouvait alors des insomnies ou un sommeil agité avec rêves, cauchemars, visions d'animaux, etc. L'appétit disparaissait, les pituites survenaient le matin. Un traitement approprié : lait, strychnine, alcalins et laudanum, améliorait rapidement la situation.

Au mois d'octobre, première jaunisse survenue à la suite d'une peur qu'elle avait eue parce qu'un cheval était tombé dans l'écurie. Cette jaunisse avait duré un mois.

Le 25 octobre 1908, une nouvelle jaunisse survenait sans autre cause connue qu'une vive contrariété et prenait rapidement un très fort degré d'intensité. Elle est traitée par les purgatifs (Eau Royale Hongroise), alcalins (Eau de Vals, Perle n° 5), la glycérine (deux cuillerées à bouche par 24 heures), les bains alcalins, etc.

Au bout de quinze jours, le traitement n'avait amené aucune amélioration.

Les règles reviennent le 8 novembre et durent trois jours sans aucune particularité.

Les garde-robes sont toujours décolorées, grisâtres, couleur mastic et les urines épaisses, couleur acajou foncé.

Le 12 novembre, Mme B... prend une pilule de cascarine le soir et elle a le lendemain une garde-robe facile et abondante.

Le 15, deux pilules de cascarine. Le lendemain matin, la garde-robe est plus abondante et de couleur plus verte que d'habitude. Il s'est donc écoulé un peu de bile par l'intestin.

Le 14, deux pilules de cascarine le soir. Le lendemain matin, garde-robe moins grise et urines claires.

Le 15, deux pilules de cascarine. Garde-robe le lendemain matin et urines claires et plus abondantes.

La cascarine est ainsi continuée pendant quelque temps et toujours son action copragogue et cholagogue se maintient. On peut affirmer que cet ictère a été heureusement modifié par son action.

CONSTIPATION

4^e Observation (personnelle). — Mlle C..., 63 ans, était constipée d'une façon inouïe. Elle n'allait jamais naturellement à la garde-robe ; aussi avait-elle employé la plupart des laxatifs recommandés : eaux purgatives, podophylle, sedlitz granulé, huile de ricin, etc., etc.

Quelques-uns de ces médicaments lui répugnaient, d'autres lui faisaient mal aux intestins. C'est alors que je lui conseille les pilules de cascarine.

Une pilule de cascarine, prise le soir avant le coucher, lui donne le matin une bonne garde-robe qu'il faut faciliter cependant les premiers jours avec un lavement. Quand elle prenait deux pilules le soir, elle était dérangée la nuit, ses garde-robes étaient alors plus molles, mais jamais liquides.

En résumé, les pilules de cascarine, prises à très petites doses, une par jour, ont vaincu cette constipation opiniâtre.

5^e Observation (personnelle). — Emilie H..., couturière, âgée de 33 ans, est venue se faire traiter pour anémie et fatigue. Elle a besoin de repos, car depuis longtemps elle n'a pas d'appétit, elle ne dort pas bien, mais surtout elle est très constipée. Elle ne va à la garde-robe que tous les trois ou quatre jours.

Outre le traitement de l'anémie : fer, phosphate de chaux, etc., on lui conseille les pilules de cascarine pour vaincre sa constipation, lui recommandant d'en prendre deux le soir en se couchant et de se présenter régulièrement à la garde-robe le matin.

Le résultat a été heureux. Chaque fois qu'elle prend des pilules, elle va facilement à la garde-robe le lendemain. Si par hasard elle les oublie, elle n'y va pas. Pendant cinq semaines elle a pris ainsi deux pilules par jour et toujours avec le même résultat satisfaisant. Et ce qui est particulier, c'est que jamais ces pilules n'ont produit ni coliques, ni diarrhée. Elle est à l'heure actuelle dans un état très satisfaisant.

6^e Observation. — Eugénie B..., couturière, 15 ans, entre au commencement de septembre 1908, à la maison de convalescence d'Issy pour se guérir d'anémie, de fatigue et de constipation,

Le traitement lui réussit très bien, car le 10 octobre, on la trouve engraisée et ayant très bonne mine, mais elle est constipée. Pendant longtemps, elle a pris régulièrement tous les soirs deux pilules de cascarine, mais sans aucun résultat. Pour avoir des garde-robes, il fallait recourir à un purgatif, huile de ricin, eaux Royale-Hongroise, etc.

Ce cas n'est pas particulier. Il arrive quelquefois, et on est étonné de voir (malheureusement on ne sait pas pourquoi) que la cascarine réussit aussi peu dans ces circonstances qu'elle produit de bons effets dans beaucoup d'autres.

ANÉMIE ET CONSTIPATION

7^e Observation. — Henriette S..., herboriste, 46 ans, entre le 20 août à l'hôpital Saint-Joseph (service du Docteur Tison) pour anémie et constipation. Cette femme, qui n'a pas eu de maladie d'enfance, a été réglée à 15 ans. Elle a été très chlorotique jusqu'à 22 ans, époque où elle s'est mariée. Elle a deux enfants, ses couches ont été normales et elle n'a jamais fait de fausses couches.

A son entrée à l'hôpital, la malade est pâle et les muqueuses sont décolorées. Ses digestions sont pénibles, elle a de l'inappétence, des pesanteurs d'estomac et du ballonnement du ventre. On constate un souffle à la base du cœur et au premier temps. Il n'y a rien au poudmon, mais elle souffre d'une constipation opiniâtre.

On la traite par la noix vomique et l'hémoglobine.

Le 7 septembre, la malade a une métrorrhagie pour laquelle on lui prescrit trois cuillerées à bouche d'extrait fluide de Hamamelis de Rogers.

Le 9, la métrorrhagie cesse.

Le 10, pour combattre la constipation opiniâtre dont la malade souffre toujours, on prescrit deux pilules de cascarine.

Le 11 septembre, on ne constate aucun effet, et la malade reprend deux autres pilules.

Le 12, la malade a eu trois selles abondantes.

Le 14, elle reprend deux pilules et elle a une selle.

Le 15, même traitement et même résultat.

Le 16, la malade se trouvant très améliorée demande à sortir.

CONSTIPATION

8^e Observation. — Sébastienne B..., veuve, modiste, 22 ans, entre à l'hôpital Saint-Joseph en juillet, pour des abcès froids.

Cette malade était très constipée. Le 28 juillet, elle n'avait pas été à la garde-robe depuis huit jours. On lui prescrivit une pilule de cascarrine avant chacun des principaux repas.

Le 28, le 29 et le 30 juillet, pas de résultat. Mais, dans la nuit du 30 au 31, la débâcle arrive et la malade va sept fois à la garde-robe dans l'espace de vingt-quatre heures.

Au mois de septembre, cette malade est toujours atteinte de constipation invétérée.

Le 4^{er} septembre, elle prend une pilule de cascarrine qui ne produit aucun effet ; le 2, elle en prend deux qui donnent des garde-robes abondantes.

Les 11 et 12, elle en reprend deux sans effet, mais les deux pilules du 13 amènent la débâcle.

Elle continue régulièrement de prendre deux pilules de cascarrine chaque jour. Le 16 et le 17, elle a une garde-robe ; les 18, 19 et 20, elle n'obtient aucun résultat.

Mais à partir du 24, jusqu'au 30 septembre, les pilules donnent régulièrement une garde-robe chaque jour.

PÉRITONITE TUBERCULEUSE ET CONSTIPATION. (*Observation recueillie par M. Attâix, interne du service*).

9^e Observation. — Léonie H..., lingère, 24 ans, entre à l'hôpital Saint-Joseph le 12 octobre 1907, pour une péritonite tuberculeuse.

Antécédents héréditaires : Père mort à 60 ans de bacillose pulmonaire. Mère bien portante. Une sœur morte, à un an, de convulsions.

Antécédents personnels : A eu la coqueluche et la rougeole. Régliée à 15 ans, l'a toujours été régulièrement depuis. Elle a toujours été un peu anémique. Elle n'a jamais eu de rhumatismes. Elle travaille dans un atelier peu aéré.

Maladie actuelle : Il y a trois mois a été prise de vomissements et

de douleurs violentes dans le ventre qui ont duré huit jours. Il y avait en même temps ballonnement du ventre et constipation. Au bout de huit jours, la malade reprenait son travail.

Il y a dix jours, elle a été reprise une deuxième fois de vomissements et de douleurs abdominales. La constipation est toujours très grande. Cette semaine elle a eu ses règles.

À la palpation, on sent le ventre tendu. Il est en outre très douloureux, surtout à droite. On perçoit nettement le gâteau péritonéal.

Aux poumons, la respiration est obscure à gauche en arrière avec diminution de la sonorité.

Rien au cœur.

Outre le traitement général, on combat les vomissements par la potion suivante :

Eau chloroformée.....	90 gr.
Chlorhydrate de cocaïne.....	5 centigr.
Sirop thébaïque.....	30 gr.

Le 17 octobre, le ventre est moins douloureux, mais la constipation reste opiniâtre.

Le 18, la malade prend deux pilules de cascarrine et en plus un lavement. Pas d'effet.

Les jours suivants, la malade prend également deux pilules de cascarrine et de temps en temps un lavement. Par ce moyen, elle obtient une garde-robe tous les deux jours. Mais à partir du 29 octobre, les deux pilules de cascarrine donnent régulièrement une selle quotidienne et sans la moindre colique.

Si par hasard elle ne prend pas de pilules de cascarrine, elle n'a pas de garde-robes.

En résumé, elle ne va très bien à la garde-robe que quand elle prend des pilules de cascarrine.

Elle quitte l'hôpital le 9 novembre, non guérie, mais très soulagée de n'avoir plus cette constipation opiniâtre, et enchantée de posséder un moyen d'aller chaque jour à la garde-robe sans douleur et sans coliques.

CONSTIPATION. — *Observations personnelles résumées.*

10^e Observation. — Elise R..., 15 ans et demi, a pris pendant six

semaines deux pilules de cascarine, régulièrement chaque soir. Ce traitement prolongé a suffi pour vaincre sa paresse naturelle et une constipation qui remontait à plusieurs années.

11^e Observation. — Eugénie B..., 15 ans et demi, a pris également régulièrement tous les soirs deux pilules de cascarine qui n'apportaient de garde-robes que tous les quatre jours.

12^e Observation. — Angéline F..., 12 ans, convalescente de fièvre typhoïde, a pris régulièrement tous les soirs, pendant deux mois, deux pilules de cascarine qui n'eurent aucune action sur sa constipation. Quand on voulait la faire aller à la garde-robe, il fallait avoir recours à une purgation.

13^e Observation. — Henriette B..., 17 ans et demi, a pris différentes fois deux pilules de cascarine qui, chaque fois, lui donnaient une garde-robe le lendemain matin.

14^e Observation. — Caroline C..., 20 ans, a pris différentes fois deux pilules de cascarine le soir qui lui ont toujours produit un heureux résultat.

15^e Observation. — Maria M..., 10 ans, a pris plusieurs fois deux pilules de cascarine le soir, sans aucun résultat.

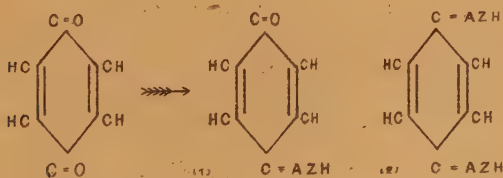
16^e Observation. — Anna X..., a pris irrégulièrement deux pilules de cascarine le soir ; elles lui ont si bien réussi que par reconnaissance elle les recommande à toutes ses amies et connaissances.

CHAPITRE VII

Imines quinoniques

Récemment est sortie de la cornue des chimistes une nouvelle classe de purgatifs celle des Imines quinoniques. Nous empruntons à la thèse de M. BRISSEMORET, ce qui a trait à cette question.

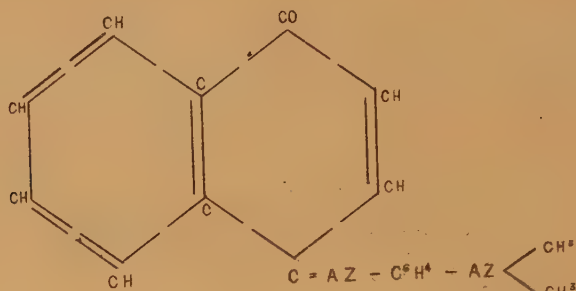
Théoriquement on peut transformer le groupement fonctionnel cétone quinonique des quinones, en groupement imine quinonique ; on obtiendrait ainsi, aux dépens du terme le plus simple, les deux imines quinoniques fondamentales.



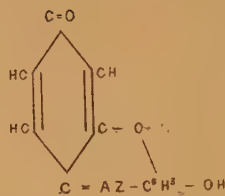
On ne connaît pas ces deux imines, mais on a pu préparer plusieurs de leurs dérivés.

Les propriétés physiologiques des quinones se retrouvent chez ces derniers, tels sont :

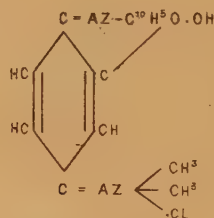
La diméthylaminophène naphtoquinone imine ou indo-
phénol ;



L'oxydiphénoxazone,



comme dérivés de l'imine quinonique le corps,



comme dérivé de l'imine quinonique.

L'indophénol est insoluble, même dans les liqueurs alcalines, mais il se réduit facilement en fournissant un leuco-

dérivé peu stable, qui s'oxyde très rapidement pour régénérer l'imine primitive.

L'oxydiphénoxazone est une imine quinonique à fonction phénol dont un des oxydriles phénoliques est utilisé pour la formation d'un noyau d'oxazine ; elle se dissout en s'oxydant dans les alcalis.

Toutes deux sont purgatives.

Chez un chien de 10 k. 20, 0 gr. 90 d'oxydiphénoxazone donnés à 5 heures du soir ont produit le lendemain matin : une première selle dure, une deuxième selle molle, quatre selles liquides le dernier jour de l'élimination (3 jours après).

Chez un chien de 16 k., 2 grammes à 5 heures du soir ont donné, le lendemain : une selle dure, une deuxième selle diarrhéique.

Chez un chien de 13 k., 4 gr. 50 à 5 h. du soir ont donné, le lendemain matin : 1 selle diarrhéique, plusieurs selles molles dans la journée, 2 selles liquides le dernier jour de l'élimination (3 jours après).

L'oxydiphénoxazone augmente surtout la sécrétion des liquides intestinaux ; son action exonératrice est facile à apprécier grâce à son élimination lente et à la coloration carminée qu'elle communique au bol fécal.

L'indophénol. — Chez un chien de 18 kilog., 0,50 centig. d'*indophénol* administrés à 5 heures du soir ont produit, le lendemain matin, 1 petite selle dure, jaune clair, mais bleuissant rapidement.

Chez un chien de 21 k. 500, 1 gramme d'*indophénol* n'a rien donné.

Chez un chien de 12 k. 250, 0,60 centig. à 5 h. du soir ont produit une selle molle dans la nuit ; 1 selle diarrhéique le lendemain matin, bleue à la périphérie, jaune au centre qui bleuit au contact de l'air.

Chez un chien de 15 kil., 1 gr. d'indophénol à 5 h. du soir a donné 3 selles le lendemain matin. La première dure, entourée de mucus bleuâtre, la deuxième diarrhéique, bleue à la périphérie, jaune au centre.

Chez un chien de 28 kil., 1 *gramme* d'indophénol à 5 h. du soir a donné le lendemain matin : 1 selle dure, 1 selle diarrhéique.

Cette substance présente un intérêt spécial, car il est possible de se rendre compte des conditions dans laquelle elle purge.

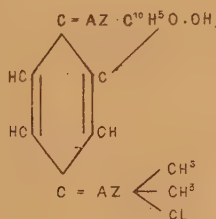
Chez un chien soumis à l'expérimentation, M. BRISSEMORET a pu constater qu'au moment de son émission, le bol fécal dur possédait une coloration normale, mais sous l'influence de l'air, il devient rapidement bleu. Il était en droit de conclure que chez ce chien l'indophénol réduit était totalement et uniquement éliminé à l'état de leuco-dérivé.

Chez les chiens purgés l'élimination de la drogue s'effectue de la façon suivante :

Les selles molles, diarrhéiques, sont expulsées, colorées en bleu à la périphérie, mais incolores au centre ; si on vient à renouveler la surface après leur émission, le leuco-dérivé s'oxyde rapidement à l'air et toute la masse s'imprègne de la matière colorante ; la purgation dans ce cas particulier est donc fonction d'une oxydation, oxydation

qui s'est poursuivie à la périphérie, c'est-à-dire dans les points où la substance médicamenteuse était en contact avec la muqueuse intestinale.

Parmi les imines quinoniques, il en est encore une qui possède des propriétés exonérantes. C'est un dérivé de la deuxième imine quinonique fondamentale qu'on peut préparer synthétiquement à l'état de chlorure : c'est le chlorure de diméthyl-phényl-para-ammonium- β -oxynaphtoxazine ; sa formule chimique montre comment elle dérive de la deuxième imine quinonique fondamentale.

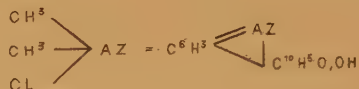


Ce corps est insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis ; comme les imines précédentes et se réduit en produisant un leuco-dérivé peu stable qui se réoxyde facilement en régénérant l'imine quinonique.

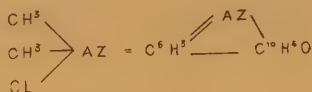
Cette oxydation qui se fait dans l'intestin produit chez ce dernier une abondante sécrétion de mucus qui entraîne les matières.

Enfin, il est à noter que contrairement aux cétones quinoniques la fonction phénol ne paraît pas indispensable

aux imines quinoniques pour être purgatives ; l'indophénol n'en contient pas, l'imine



en renferme bien une, mais on sait que l'imine dont elle dérive par substitution de HO à H

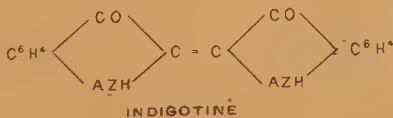


irrite violemment les muqueuses.

CHAPITRE VIII

Cétones indoliques

L'*indigotine* est la seule cétone indolique qui, à notre point de vue, présente un intérêt, à cause de son action évacuante. L'indigotine



se trouve à l'état de glucoside et se forme dans la fermentation et l'oxydation au contact de l'air du suc d'un certain nombre de plantes : les *indigofera tinctoria* *disperma*, *argentina*, *anil*, *angustifolia glabra*, etc., et le *polygonum tinctorum*.

L'*indigofera aspataloides*, le *tephrosia tinctoria*, le *tephrosia appolinea* (Légumineuses), la *mercurialis annua* la *mercurialis perennis*, la *mercurialis ambigua*, sont des plantes qui fournissent également de l'indigo, et auxquelles on reconnaît des propriétés évacuantes.

Tout comme les anthraquinones, l'indigotine possède un double groupement fonctionnel cétonique auquel elle

est redevable de sa qualité de matière colorante puisque l'hydrogène naissant le transforme en phénol, dérivé incolore ; au contact de l'air et en présence des alcalis le leucodérivé s'oxyde en régénérant l'indigotine. En outre, tout comme l'émodine, elle a une action sur la fibre musculaire intestinale dont elle augmente le péristaltisme, tout comme le séné qui appartient au groupe des purgatifs végétaux à oxyméthylanthraquinone. En poudre, à la dose de 0,60 c. elle provoque des évacuations accompagnées de coliques, parfois même de nausées et de vomissements (Altamiro).

L'action purgative de toutes les plantes indigofères sèches serait due à l'indigotine qui se forme pendant la dessiccation.

CHAPITRE IX

Purgatifs drastiques (*acides aliphatiques*)

Les purgatifs drastiques sont très énergiques, leur action produit une irritation intense sur le tube digestif avec coliques plus ou moins violentes et aboutissant à des selles liquides nombreuses, abondantes, quelquefois sanguinolentes. Leur emploi est très à surveiller. Ils ne sont du reste jamais utilisés à titre de simple évacuant, chez l'homme sain ; ils sont surtout recherchés comme agent de dérivation et c'est principalement dans les hydropisies d'origine cardiaque qu'ils trouvent leur véritable indication. Employés isolément ou associés à des diurétiques, ou à des toni-cardiaques, tels que la scille, la digitale, ils peuvent, dans ces hydropisies rendre de très grands services.

Les drastiques sont exclusivement représentés par des produits d'origine végétale ; on les rencontre dans les familles botaniques les plus diverses.

Convolvulacées	{ Jalap.
	{ Turbith.
	{ Scammonée.

Cucurbitacées	{	Coloquinte.
		Bryone.
		Concombre d'eau.
Clusiacées	}	Gomme-gutte.
Euphorbiacées.	{	Croton.
		Epurge.
		Mercuriale.
Berbéridées	}	Podopylle.

La composition chimique de ces drogues est loin d'être aussi uniforme que celle des purgatifs anthracéniques, cependant, on peut dire que beaucoup d'entre elles doivent leur activité à des matières résineuses, de nature glucosidique. Ces glucosides, sous diverses influences, se dédoublent et donnent :

1^o Un sucre ;

2^o Des produits divers, parmi lesquels on rencontre fréquemment des acides alcools ; tel est le cas de la jalapine, du jalap et la convolvuline de la scammonée.

La fonction chimique acide alcool pourrait donc, dans une certaine mesure, être considérée comme représentant un nouveau groupement eccoprotique. (Richaud).

Les propriétés drastiques caractérisent nettement trois groupes de corps :

Les huiles du groupe de l'huile de croton ;

Les glucosides du groupe de la résine de jalap ;

Les résines du groupe de la gomme-gutte.

1^o HUILES DU GROUPE DE L'HUILE DE CROTON. — *Croton, Jatropha, Arganone, Epurge, Hura, Ricin, Coing.*

D'après BUCHEIM, c'est à l'acide tiglique (acide aliphatique à liaison éthylénique) $C^5H^8O^2$, qu'on doit attribuer une part prépondérante dans les propriétés médicamenteuses de l'huile de croton :

MISS BOOLE et W. DUNSTAN ont essayé de démontrer que c'était plutôt à la résine de croton $C^{28}H^{56}O^2$ que serait due l'action de l'huile. Cette résine serait toujours contenue dans l'acide tiglique, extrait de l'huile de croton qui lui emprunterait ses propriétés médicamenteuses.

L'huile de croton est un médicament qu'on ne prescrit qu'exceptionnellement, à la dose de 1 à 2 gouttes et qu'on ne doit jamais donner pure, car aux doses thérapeutiques, elle ne dépasserait pas la bouche.

Le jatropha (huile), purge à la dose de VIII à XII gouttes, il agit par action du glycéride ricinoléique de l'huile de médicinier du jatropha gossypifolia ;

L'argémone (huile) purge à la dose de XV à XXX gouttes.

L'épurga ou euphorbia lathyris (huile) est un drastique violent qui produit à haute dose des phénomènes d'intoxication. Elle purge à la dose de 1 à 2 grammes.

L'hura (huile) purge à la dose de 5 à 10 grammes. Il contiendrait aussi de l'acide tiglique.

L'acide ricinoléique (acide aliphatique à fonction alcool et à liaison éthylénique) $C^{18}H^{34}O^3$ est le principe actif

de l'huile de ricin ; 0,50 à 2 grammes d'acide ricinoléique produisent chez le chat des évacuations entre une et quatre heures (H. MEYER). Chez l'homme, il faut une dose moyenne de 5 grammes.

En tant que dérivé éthylénique, l'acide ricinoléique existe sous deux formes stéréochimiques : son isomère qui est, en effet, connu est l'acide ricinélaïdique. Pour que cet acide ricinélaïdique purge, il faut le mélanger à un corps gras fusible à basse température, dans des proportions telles que le mélange soit au moins liquide à $+ 37^{\circ}$ (H. MEYER).

L'huile de ricin est purgative à la dose de 15 à 40 grammes.

Aux mêmes doses que l'huile de ricin, l'huile de cognassier produit des effets purgatifs. HERMANN a, en effet, isolé des grains du cognassier un acide alcool possédant la formule de l'acide ricinoléique.

GLUCOSIDES DU GROUPE DE LA RÉSINE DE JALAP. — *Jalap*, *Scammonée*, *Turbiht*, *Coloquinte*, *Lin purgatif*, *Bryone*, *Gratiolle*, *Podophylle*.

Le *Jalap* renferme de l'amidon, de l'oxalate de chaux, de la gomme, une matière oléagineuse odorante et surtout une résine dans la proportion de 12 p. 100.

Cette résine, qui est le principe actif de la drogue, est presque entièrement constituée par un glucoside, la *convolvuline* $C^{61}H^{108}O$ (^{27}H AGER). Traitée par l'hydrate de baryte, la convolvuline se dédouble en acide convolvuli-

nique fixe et en acide méthyléthylacétique volatil. Traité par les acides minéraux étendus bouillants, l'acide convolvulinique se dédouble en glucose et en acide convolvulinolique $C^{16}H^{30}O^3$.

La convolvuline est donc un éther sel et un glucoside d'acide d'alcool. Elle purge très puissamment en provoquant des évacuations alvines à la dose de 0,20 à 0,50 centigrammes.

Scammonée. — La scammonée contient une résine, la jalapine, qui constitue son principe actif, et qui n'est autre chose qu'un éther sel et un glucoside d'acide d'alcool (KROMER). La jalapine fournit par distillation des acides acétique, tiglique et palmitique. Sous l'influence de l'eau de baryte, elle se dédouble en acide méthyléthylacétique et en acide jalapique ; chauffée avec les acides étendus, la jalapine se dédouble en glucose, acide valérianique et jalapinol $C^{10}H^{30}O^3$.

La jalapine purge aux doses de 0,30 à 0,60 centigrammes. L'acide jalapide à la dose de 0,90 centigr., l'acide jalapinique à des doses supérieures au gramme. La presque insipidité de la scammonée la fait souvent prescrire dans la médecine infantile.

Turbith. — La racine de l'*ipomœa turpetum* (convolvulacées), contient un principe actif, la turpéthine, analogue à celui du jalap. Il se dédouble par ébullition avec les acides étendus et chauds en glucose, acide isobutyrique et acide turpétholique.

C'est un purgatif drastique dont on ne se sert qu'asso-

cié à d'autres purgatifs (eau-de-vie allemande, médecine de Leroy). La turpéthine purge à la dose de 0,40 à 0,50 centigrammes.

Dans la racine de l'*ipomea pendurata*, on trouve un glucoside désigné sous le nom d'*ipoméine*. Sous l'influence des alcalis, il se dédouble en deux acides, l'un, l'acide méthylcrotonique volatil, $C^5H^8O^2$, et l'autre, l'acide ipoméique, $C^{34}H^{62}O^{18}$.

Il existe encore toute une série de drogues végétales utilisées depuis longtemps comme purgatifs et dont les principes actifs sont des glucosides :

La *bryone*, qui contient la *bryonine*, et lui doit ses propriétés drastiques et émétiques ;

L'*elaterium*, dont le principe actif est l'élaterine $C^{20}H^{28}O^3$. L'élaterine purge violemment et inégalement à la dose de 3 à 4 milligrammes.

Le *lin cathartique* contient la *linine*.

La *colocynthe* renferme un glucoside, la *colocynthine* qui, par les acides étendus, se dédouble en glucose et *colocynthéine* ; on y a encore trouvé de la *colocynthinine* et de la *citrulline*. C'est un purgatif très énergique qu'il ne faut employer qu'avec précaution à cause des vomissements, des selles sanguinolentes et des phénomènes nerveux qu'il peut occasionner.

La *gratioline* doit ses propriétés drastiques très prononcées à la *gratioline* ; dans la classe pauvre, elle est employée comme succédané des purgatifs drastiques.

L'*œvonymus atropurpureus* contient un glucoside, l'*évo-*

nymine, qui peut se retrouver dans l'extrait résineux appelé *evonymin*. Dose purgative : 0,05 à 0,15 en pilules.

Le *podophyllum peltatum* (BERBERIDÉE), contient 3 à 4 % d'une substance résineuse, la podophylline ou podophyllin : on en extrait une substance amorphe, résinoïde blanche, la podophyllotoxine, regardée comme l'élément actif du podophyllin est susceptible de se dédoubler sous l'influence de l'ammoniaque en picropodophylline et acide podophyllique.

En réalité, la podophyllotoxine ne se dédouble pas ainsi ; elle donne, par hydratation, un acide gélatineux, l'acide podophyllique, identique à l'acide picropodophyllique, acide alcool qui se transforme facilement en picropodophylline. Cette substance purge à la dose de 0,02 à 0,10 centigr.

Actuellement, et d'après les travaux de DUNSTAN et HENRY, les propriétés purgatives du podophyllin ne seraient pas uniquement attribuables à la podophyllotoxine, mais à une seconde substance isolée par eux, la podophyllorésine.

Le podophyllin s'emploie à la dose de 0,03 à 0,05 centigr., il donne d'excellents résultats. On lui associe généralement 0,01 cent. de belladone ou de jusquiame, pour empêcher les coliques assez vives qu'il détermine le plus souvent, même à faibles doses.

Tous les glucosides précédents produisent des selles molles, de 2 à 6 heures après leur absorption et si la dose est supérieure à 0,20 centigr., des selles liquides avec coliques. Leur caractéristique est d'enflammer l'intestin :

quelques-uns (groupe colocynthine) paraissent, plus que les autres, déterminer en même temps une sécrétion abondante des liquides intestinaux (hydragogues), provoquer des contractions péristaltiques et même antipéristaltiques violentes. D'ailleurs, les glucosides du groupe de la colocynthine ne paraissent pas posséder les mêmes fonctions que ceux du groupe de la jalapine : l'effet purgatif de ceux-ci est fréquemment tardif : il s'exerce spécialement sur la partie inférieure de l'intestin et ne se produit qu'en milieu alcalin.

Conclusions

I. Les purgatifs organiques dont la constitution chimique est établie, peuvent être classés en trois groupes principaux :

1^o Les *laxatifs* : eccoprotiques ou simples exonérateurs ;

2^o Les *purgatifs vrais*, ou purgatifs du groupe anthracénique ;

3^o Les *drastiques* dont la fonction acide-alcool permet, dans une certaine mesure de les considérer comme représentant un nouveau groupement eccoproतिक.

II. Le groupe laxatif, très étendu, est représenté par les purgatifs dits sucrés (miel, manne, casse, lactose, tamarin, etc.). Les sucres contenus dans ces purgatifs sont des alcools polyvalents à fonction simple, à fonction aldéhyde, à fonction acétale. La plupart peuvent simplement faciliter le glissement du bol fécal et n'être que des eccoprotiques, ou bien, sous leur influence, la consistance des selles est modifiée ; ils agissent alors comme laxatifs.

III. Les purgatifs du groupe anthracénique, forment la catégorie, de beaucoup la plus importante. Leurs propriétés purgatives sont dues à la présence de dérivés quinoniques.

D'après TSCHIRCH et BRISSEMORET, il n'existe pas actuellement de série mieux qualifiée que celle des cétones quinoniques comme groupement eccoprotique et eccoproticogène.

A ce groupe appartiennent le séné, la rhubarbe, l'aloès, et la très importante famille des Rhamnées lui fournit la bourdaine (*Rhamnus frangula*), le nerprun (*Rhamnus cathartica*), le cascara sagrada (*Rhamnus purshiana*).

Le *rhamnus purshiana* est de beaucoup le plus important ; son écorce, désignée sous le nom de cascara sagrada, est employée comme laxatif pour combattre la constipation.

Dans son travail, communiqué à l'Académie de Médecine, le Dr LAFFONT a montré que parmi tous les corps contenus dans ce *rhamnus*, la cascarine doit être considérée comme le seul élément utile pour ses propriétés cholagogues, qui agisse en régularisant la sécrétion biliaire, après avoir été absorbé et avoir pénétré dans le sang, etc., etc. La cascarine est décomposée dans l'organisme, on ne la retrouve pas dans les urines ainsi que cela arrive avec l'acide chrysophanique notamment.

Cette substance est entrée dans la thérapeutique depuis que le professeur BOUCHARD, au nom du professeur FRIEDEL, l'a présentée à l'Institut.

Les oxyméthylanthraquinones des drogues végétales sont purgatives, non pas tant parce qu'elles contiennent un noyau de méthylanthracène, que parce qu'elles renferment le groupement cétone-quinonique.

IV. La chimie a récemment créé de toutes pièces une nouvelle classe de purgatifs, celle des imines quinoniques.

Parmi ces imines quinoniques sont l'oxydiphénoxazone, l'indo-phénol et le chlorure de diméthyl-phényl-para-ammonium. β -oxynaphtoxazine.

Cette dernière imine se réduit en produisant un leuco dérivé peu stable qui se réoxyde facilement en régénérant l'imine quinonique.

Cette oxydation qui se fait dans l'intestin produit chez ce dernier une abondante sécrétion de mucus. Elle irrite violemment les muqueuses.

V. Les *drastiques*. — Ne sont jamais utilisés à titre de simples évacuants chez l'homme sain ; ils sont surtout recherchés comme agents de dérivation.

La composition chimique de ces drogues est loin d'être aussi uniforme que celle des cathartiques ; cependant, on peut dire que beaucoup d'entre elles doivent leur activité à des matières résinoïdes de nature glucosidique.

Vu : *Le Président de Thèse,*

M. DEBOVE.

Vu : *Le Doyen,*

D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Adanson.** — Familles des plantes. II^e partie. XLII^e famille. 1763.
- Altamiro.** — Memoria thérapeutique des plantes mexicaines. 1896.
- Arrous.** — Sur la résorption intestinale et l'action purgative des sucres en solution hyperisotonique. *Nouveaux remèdes*, 1900.
- Aweng.** — Pharmaceutique zeitung. 1897.
- Apotheker zeitung. Principes actifs de la bourdaine, de la rhubarbe, du séné. 1898.
 - Die Wasserlöslichen Werksamen glykoside aus frangula, sagrada und rhubarber. Apoth. Zeit. 1900.
 - Metere Beitrage zur Kenntniss des Werksamen primaier glykosides der frangularinde. Apoth. Zeit. 1902.
 - Werberein losdiches oxyanthrachinon glycoside aus barba-dosalve. Apot. Zeit. 1902.
- Baillon.** — Histoire des plantes. Paris, 1868-1895.
- Bauhin.** — Histoire des plantes de l'Europe. Lyon, 1580.
- Baumker.** — Experimentelle Beitrage zur kenntniss der pharmakol. Wirkung der Frangularinde, Dissertation, Gottingen, 1880.
- Berend.** — Uber der Isoduleit. Ber d. d. ch. g. 1878.
- Berthelot et Jungfleisch.** — Traité de chimie organique. 1898.
- Bouchardat.** — Annuaire de thérapeutique, 1846.
- Bourquelot.** — Les ferments solubles, la rhamnose. Paris, 1899.
- Brissemoret.** — Contribution à l'étude des purgatifs organiques. Th. Paris, 1903.
- Brongniart.** — Mémoire sur la famille des Rhamnées. *Ann. des Sc. nat.* 1824.
- Behal.** — Chimie organique. Paris, 1897.

- Betting.** — Sur la racine d'ophioxylon serpent. N. tejd Pharm. 1888.
- Buchheim et Krich.** — Wirchows Archiv. 1857.
- Burlureau.** — Un danger social.
- Cabannes.** — Etude de quelques espèces du genre Rhamnus. Montpellier, 1896.
- Chatin.** — Recherches sur les matières colorantes des feuilles.
- Cauvet.** — Nouveaux éléments de matière médicale. Paris, 1887.
- Casparem-Schvenckfelt.** — Thesaurus pharmaceuticus medicamentorium omnium. Anno 1587.
- Cazin.** — Traité théorique et raisonné des plantes indigènes et acclimatées. Asselin et Cie, Paris, 1875.
- Chomel.** — Abrégé d'histoire des plantes. 1732.
- Coulouma.** — Des rhamnées utilisées en pharmacie. Th. ph. Montpellier, 1894.
- Corbière.** — Nouvelle flore de Normandie. 1894.
- Dalechamp (J.).** — Histoire générale des plantes, 1653.
- Dodoens Rembert.** — Histoire des plantes. 1557.
- Dohme et Engelhard.** — Pharm. Journ. 1898.
- Dupuis.** — Flore médicale usuelle et industrielle. Paris.
- Dupuy.** — Glucosides. Paris, 1891.
- W. Dunstan et Miss Bool.** — Nature des principes irritants de l'huile de croton. Chemic Society. 1895.
- W. Dunstan et T. Henry.** — Chemic Society. 1898.
- Ebstein.** — Therapie der gegenwart. 1902.
- Enz (J.-L.).** — Rhamnoxanthin in der Beeren der rhamnus frangula Vierteljahresschrift fur praktische pharmacie von Wittstein Munchen, 1867.
- Ecclès.** — The Druggists circular. 1888.
- Esselmont.** — Arch. fur exp. Path. Leipzig. 1899.
- Faust.** — Arch. der pharm. — Jalfresb. d. ch. 1869. N. Jahrb pharm. 1886.
- Frankel.** — Les médicaments de synthèse.
- Friedlander.** — Sur une action de la phénolphtaleine. Bericht deutsch chem. gesell.
- Gautier (A.).** — Chimie organique.
- Gilibert.** — Histoire des plantes d'Europe et étrangères. Lyon, 1805.
- Grès.** — Contribution à l'œuvre anatomique et microdermique des rhamnées. Th. pharm. Paris, 1902.

- Guignard et Collin. — Réservoirs à gomme des rhamnées. *Bull. Soc. Bot.* 1888.
- Gumprecht. — Cité par Bouchardat. 1846.
- Hans Meyer. — Sur le principe actif de l'huile de ricin. *Arch. J. Exp. Path. und Pharm.* 1891.
- Sur l'aloès. *Arch. fur exp. Path. und Pharm.*
- Heffer et Feuerstein. — Contribution à la connaissance de l'acide embelianique. *Arch. d. Pharm.*
- Herall et Bonnet. — Manipulation de botanique médicale et pharm. 1891.
- Herall. — Traité de pharmacologie et de matière médicale. 1900.
- Hermann (R.). — Sur l'huile de cognassier. *Arch. des Pharm.*, t. 237.
- Hofmeister. — *Arch. fur exp. path. und Pharmak.* 1885.
- Hooker. — S. C. Chem. Society.
- Jardin. — Localisation des principes médicamenteux dans les végétaux. Montpellier. 1894.
- Jussieu. (L. de). — *Genera plantarum*, rhamnées. 1789.
- Kromer. — Sur l'éther acétique de la jalapine et à l'acide jalapique. *Arch. des Pharm.* 1901.
- Kluk-Kluzchi. — *Wienerklinische Rundschau.* 1900.
- Laffont. — Contribution à l'étude des Rhamnées. 1892.
- Lamm. — Die Rinde von rh. pangula Zeitsch d. all. oest. apoth. ervereine. 1876.
- Leger. — Aloès et aloïnes. *J. Pharm. et Chim.* — Sur les aloïnes de de l'aloès du Natal. *J. de Pharm. et Chim.*
- Legrand. — Flore du Berry. Bourges. 1894.
- Leprince. — Comptes-rendus Acad. des Sciences. Paris, 1892.
- Liebermann et Waldstein. — Emodin aus Frang. *Berichte d. d. chem. gesellsch.* 1876.
- Liebermann et Woswinkel. — Constitution de la matière colorante de la cochenille. *Bericht deuts ch. gesellsch.*
- Liebermann. — Uber du Formelu d. Rhamnetius und Xanthorhamnius. *Ber. d. d. ch. gesells.* 1878.
- Limouzin. — *Pharmaceutical-Journal and Transaction.* 1885.
- Luderitz. — Sur les lavements de glycérine. Berlin, *Kl. Woch.* 1889.
- Lloyd James. — Flore de l'Ouest de la France. 1898.
- Maisonneuve. — Botanique, anatomie et physiologie végétale. 1889.
- Manquat. — Traité élémentaire de thérapeutique. 1902.

- Mathieu.** — Flore forestière. 1897.
- Mathiolo.** — Comment. 1271.
- Meier et J. Leroy Weber.** — *American Journal of Pharmacy* 1888.
- Merch.** — Annuaire. 1902.
- Meunié.** — *Rhamnus frangula*. *Ph. Journ.* 1842.
- Milne-Edwards.** — Manuel de matière médicale. Bruxelles, 1835.
- Mylius.** — Sur le perezon. Ber. deutsch Chem. gesell.
- Muller (von) et G. Rhode.** — Sur la matière colorante de la cochenille.
Berich. deuts. chem. gesell.
- Esterlé.** — Arch. der Pharm.
— Uber aloe emodin und frangul emod. Schweiz Woch. 1900.
— De la Barbaloine. *Bull. Soc. Pharm.* 1900.
- Ossieur.** — Propriétés du *Rhamnus frangula*. *J. Ph. et Ch.*
- Perrot (E.).** — La poudre de cascara et sa fabrication par la poudre de Bourdaine. *Journ. de Pharm. et Chim.* 1901.
- Pharmacopée russe.** — Extrait de *Rhamnus frangula*. 1891.
- Phipson.** — Note sur une matière colorante extraite de *Rh. frangula*. 1858.
- Pinet.** — Histoire du monde de Pline Second. Lyon, 1562.
- Pirault.** — La Bourdaine au point de vue pharm. et thérapeut. Th. Paris, 1903.
- Pio Marjori.** — Recherches chim. et pharm. sur les oxyméthylantraquinones. *Ann. di farm.* Milano, 1900.
- Pline.** — Traduit par Pinet.
- Prescott.** — *American J. of Pharmacy*. 1879.
- Preston Kyes et Hans Sachs.** — Recherches sur les substances activant le venin de cobra. Berl. Klin Woch. 1903.
- Regnault.** — La botanique mise à la portée de tout le monde. 1774.
- Richaud.** — Précis de Thérapeutique et de Pharmacie.
- Roques.** — Plantes usuelles indigènes et exotiques. Paris, 1899.
- Rouy et Foucault.** — Flore de France. 1897.
- Schwab (Paul).** — Ueber die chemischen Bestandteile von corten frangula und cascara sagrada. *Arch. der Pharmacie*. 1888.
- Sheuber (A.).** — Sur l'action de quelques résines de convolvulacées. Thèse de Dorpat, 1894.
- Tappeiner.** — De l'action des mucilagineux. *Arch. de Pharmacodyn.* 1902.
- Tcheltzeff.** — *Ejener Klin. gaz.* 1884.

- Tiemann.** — Composition chimique du globularia alypum. *Arch. de Pharm.* 1903.
- Soulié.** — Traité de thérapeutique pharmacolog.
- Souché.** — Flore du Haut Poitou. Niort. 1901.
- Thorner.** — Sur le principe quinonique de l'agaricus atramentarius. Berich. deuts. chem. gesell.
- Thorpe et Miller.** — Uber frangulin. Chemical Society. 1891. Chem. zg. 1891.
- Thorpe et Robinson.** — La franguline. *Bull. Soc. Chim. de Paris.* 1893.
- Thouvenin.** — Structure des rhamnées. — *Bull. Soc. d. Sc. de Nancy.* 1888.
- Tschirch.** — Les oxyméthylanthraquinones et leur importance pour quelques purgatifs organiques. *Berl. deutsch. Pharm. gesell.* 1898.
- Angervandte pflanzeanatomie.
 - Schweiz. Noschen fur chem. u. pharm. Zurich, 1896 et 1899.
 - Comptes-rendus du IX^e Congrès internat. de Pharm. Paris, 1900, et *Bull. des sect. pharm.* 1900. Le groupe des purgatifs à émodine.
- Tschirch et Heuberger.** — Recherches sur la rhubarbe de Chine. *Arch. der Pharm.*
- Tschirch et Hiepe.** — Contribution à la connaissance du séné. *Arch. d. Pharm.*
- Tschirch et Polacco.** — Sur les fruits du nerprun. *Arch. der Pharm.*
- Tunnicliffe.** — L'action purgative de la dihydroxyphthalophenone. *The brith. med. Journ.* 1902.
- Vamosy.** — Sur un nouveau purgatif. *Therap. der gegenwart*, 1902.
- Van-Tieghen.** — Traité de Botanique.
- Wenzel.** — *Pharmaceutical Journal and Transaction*, 1886.
- Wieth.** — Sur un purgatif synthétique actif. *Munch. Méd. Woch.* 1901.
- Wilm et Hanriot.** — Traité de chimie minérale et organique.
- Zwick.** — Sur la matière colorante du rocou. *Arch. der Pharm.*

